

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das rheumatische Fieber mit besonderer
Berücksichtigung der Häufigkeit und der
Karditisdiagnostik in der Literatur
der letzten acht Jahre

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gabriela Gerke
aus Mainz

Mainz 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0087

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das rheumatische Fieber mit besonderer
Berücksichtigung der Häufigkeit und der
Karditisdiagnostik in der Literatur
der letzten acht Jahre

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gabriela Gerke
aus Mainz

Mainz 1976

Das rheumatische Fieber mit besonderer
Berücksichtigung der Häufigkeit und der
Kardiodiagnostik in der Literatur
der letzten acht Jahre

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades am Medizinischen
Fakultät der Universität Leiden
von
Dr. med. B.-K. Jüngst



Vorgelegt von

Georgius Dijk

an der

Fachbereichsdekan: Professor Dr. med.E. Straub

Referent: Professor Dr. med. B.-K. Jüngst

Korreferent: Professor Dr. med. W. Schönberger

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	1
II Epidemiologie	2
III Ätiologie	15
IV Diagnostik	17
V Die Herzbeteiligung	40
a Die akute Karditis	40
b Die chronisch rheumatische Herzkrankheit	55
VI Therapie	60
VII Zusammenfassung	72
Literaturverzeichnis	

Einleitung

Das rheumatische Fieber ist heute ein Krankheitsbild, das relativ selten auftritt und im Gegensatz zu früher in den meisten Fällen einen milden, teilweise sogar subklinischen Verlauf zeigt. Dennoch bleibt die Karditis - und damit die Gefahr einer späteren rheumatischen Herzerkrankung - eine ernstzunehmende Komplikation, deren Früherkennung für den Verlauf der Krankheit äußerst wichtig ist. Für eine solche Früherkennung sind Änderungen in der Diagnostik notwendig geworden. Die Diagnose kann heute nicht mehr allein von den klassischen Krankheitssymptomen, die 1944 zum erstenmal von JONES in einem Schema zusammengestellt wurden, abhängig gemacht werden, sondern es sind eine Reihe anderer Untersuchungen notwendig, um auch subklinisch verlaufende Fälle zu erfassen.

Ein weiteres Problem ist das Vorkommen des rheumatischen Fiebers in den sozial und wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern. Hier ist die Krankheit, vor allen Dingen die Karditis mit ihren Komplikationen, wesentlich häufiger anzutreffen als in unseren Breiten.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, Literatur, die seit 1965 über das rheumatische Fieber erschienen ist, zusammenzustellen und zu vergleichen. Dabei werden folgende Schwerpunkte gesetzt:

1. Ein Vergleich der Häufigkeit des rheumatischen Fiebers in verschiedenen Ländern;
2. Welche Änderungen haben sich in der Diagnostik, hauptsächlich in der Karditisfrüherkennung, ergeben?
3. Wie wird die Therapie und Prophylaxe konsequent durchgeführt?

Die Ätiologie der Krankheit ist nur kurz abgehandelt, da sich auf diesem Gebiet in den letzten Jahren keine entscheidenden neuen Ansichten ergeben haben.

EPIDEMIOLOGIE

Im allgemeinen kann man in den letzten Jahrzehnten einen sehr starken Rückgang der Erkrankungen an rheumatischem Fieber feststellen. Das wird deutlich am Anteil des rheumatischen Fiebers an Gesamtklinikaufnahmen. In der Universitäts-Kinderklinik Mainz waren es 1949 0,7 %, 1959 0,9 % und 1973 nur noch 0,06 % der Kinderklinikaufnahmen. Der Rückgang ist hier besonders ausgeprägt seit 1959 (JÜNGST). Die Zahl für 1959 entspricht den Untersuchungen von KÜTTGEN und CALLENSSEE, die im gleichen Jahr einen Anteil des rheumatischen Fiebers am Gesamtkrankengut mit 0,6 - 0,8 % beschreiben. Vergleichbare Zahlen findet man bei BRETSCHNEIDER und KIRMSE, die bei Untersuchungen im Bergarbeiterkrankenhaus Erlabrunn in der DDR feststellten, daß das rheumatische Fieber 1962 einen Anteil von 1,2 %, 1967 dagegen einen Anteil von 0,2 % an den Gesamtklinikaufnahmen hatte. Ebenso sind nach BYWATERS in Schottland 1914 5 %, 1952 0,23 % der Einweisungen Patienten mit rheumatischem Fieber (zitiert bei BESTERMAN). In England und Wales ist die Krankheit innerhalb von 20 Jahren (1948 - 1968) auf 1/10 zurückgegangen. 1963 betrug dort der prozentuale Anteil des rheumatischen Fiebers an den Kinderklinikaufnahmen 0,39 % (HENDERSON). Andere Autoren beziehen die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers auf die Bevölkerungszahlen. EKELUND untersuchte in Schweden von 1952 - 1961 105 Kinder im Alter von 0 - 15 Jahren und errechnete für die erste Hälfte dieser Zeit eine Rate von 0,9, für die zweite Hälfte eine Rate von 0,23, jeweils bezogen auf 10.000 Einwohner. Eine weitere Untersuchung in Schweden von SIEVERS und HALL, die fast zum gleichen Zeitpunkt, von 1955 - 1964, an 60 Kindern durchgeführt wurde, ergab für die erste Hälfte der Zeit eine Rate von 0,4, für die zweite Hälfte eine Rate von 0,13, wiederum auf 10.000 Einwohner bezogen. Vergleicht man diese Zahlen mit früheren Erhebungen in Schweden, so sieht man einen kontinuierlichen Rückgang: In den Jahren 1930 - 1934 war die Rate 2,5; 1935 - 1939 1,6; 1940 - 1944 1,8; 1945 - 1949 1,3; 1950 - 1954 0,7 (SIEVERS und HALL).

Im Vergleich zu anderen Ländern hatte somit Schweden schon immer sehr niedrige Erkrankungszahlen zu verzeichnen. EKELUND führt in seiner Arbeit einige vergleichende Zahlen an: Raten, die jeweils auf 10.000 Einwohner bezogen sind: Dänemark 1955: 18; USA nach COLLINS 1928 - 1943: 10 - 12; USA nach STAMLER 1962: 5. In Dänemark werden im Jahr 1900 20 Fälle, 1941 8,3 Fälle jeweils pro 1.000 Einwohner angegeben. Für die neuere Zeit sind die rheumatischen Fiebers-Raten in Prozent der Kinderbevölkerung errechnet, und zwar waren es 1948 0,05 % und 1965 0,014 % der Kinderbevölkerung (BESTERMAN).

Eine gewisse Abweichung von diesem kontinuierlichen Rückgang des rheumatischen Fiebers stellte LORENZ fest. In allen Kliniken der DDR gab es bestimmte "Rheumajahre", in denen die Morbidität trotz vorherigen Abfalls wieder stark in die Höhe ging, was mit der Streptokokkendurchseuchung der Bevölkerung in Zusammenhang steht (OPPERMANN). Diese hohe Morbidität bestand 1958 - 1960 (LORENZ, 1970), außerdem in den Kriegsjahren 1939 - 1944 mit einem Gipfel 1942/43 und 1950 - 1952. Auch von LEIBER und KÜSTER sind solche "Rheumajahre" beschrieben worden (zitiert bei OPPERMANN).



Abb. 1. Aufnahmezahlen der Jahre 1935 bis 1963 (die schwarzen Säulen entsprechen den in diesen Jahren Verstorbenen)

Ein starker Rückgang ist vor allem auch bei den Rezidiverkrankungen festzustellen. Während in der Kinderklinik Mainz 1951 und 1954 die Anzahl der Rezidive über der der Ersterkrankungen lag, überwiegt seit 1955 der Rückgang der Rezidive (JÜNGST). Ebenso macht folgende Tabelle, die PERRY bei Untersuchungen in Bristol in England aufstellte, den Rückgang der Rezidive deutlich (Prozentangaben):

Tabelle 1:

	vor 1939	1939 - 1946	1947 - 1955	nach 1955
kein Rezidiv	44	52	68	91
1 Rezidiv	32	28	20	6
2 Rezidive	14	12	8	3
3 Rezidive	6	5	3	-
4 R. und mehr	4	3	1	-

OPPERMANN beschreibt eine Rezidivhäufigkeit zwischen 20 und 30 %, die von 1935 - 1963 keine bedeutenden Schwankungen aufweist.

Die Situation in den außereuropäischen Ländern sieht nicht ganz so günstig aus wie in Mitteleuropa. BROWNELL, USA, bezog ihre Untersuchungen auf 100.000 Einwohner und stellte dabei im Zeitraum 1963 - 1965 in Manhattan in New York einen jährlichen Durchschnitt von 61 fest. Auf 10.000 Einwohner bezogen wären das 6,1, und das ist z. B. im Vergleich zu Schweden doch eine wesentlich höhere Rate. Von diesen 61 sind 49 Ersterkrankungen und 12 Rezidive, damit ergibt sich eine Rezidivhäufigkeit von 14 %, vergleichsweise war die Rezidivhäufigkeit in New York 1937 50 % (BROWNELL). Diese hohe Rezidivhäufigkeit (50 - 70 %) vor der Einführung der prophylaktischen Therapie berichten auch andere amerikanische Autoren (zitiert bei OPPERMANN). - Wesentlich niedriger liegt die Erkrankungszahl in Oklahoma. Hier fand SILBERG für das Jahr 1969 bei Erhebungen an allen Krankenhäusern des Landes eine Rate von 4,2/100.000 Einwohner. Diese

Untersuchungen liegen zwar 6 Jahre später als die Untersuchungen BROWNELLS, und auch in New York wird die Erkrankungshäufigkeit inzwischen weiter zurückgegangen sein. Dennoch ist doch ein erheblicher Unterschied vorhanden, der wohl dadurch bedingt ist, daß gerade in Manhattan durch die Slums der Farbigen und das Zusammenleben auf engem Raum diese hohen Zahlen zu finden sind.

Auch in Israel ist die rheumatische Fieber-Rate noch relativ hoch. Im Zeitraum von 1928 - 1943 betrug die Krankheitshäufigkeit bei den 5 - 15jährigen Kindern in Städten 110/100.000 Einwohner. Diese Zahl ist 1962 auf 50 zurückgegangen und fällt auch seitdem immer weiter ab, allerdings ist in neuester Zeit wieder ein gewisser Anstieg zu beobachten (DAVIS, 1974). Besonders aber betont DAVIS den starken Rückgang der Rezidive in Israel.

Auch in den außereuropäischen Ländern wird ein starker Rezidivrückgang angegeben. In Toronto (FINDLAY) waren von 1936 - 1940 23 % vom gesamten rheumatischen Fieber-Krankengut Rezidive, dagegen waren es in den Jahren 1957 - 1960 nur noch 13 %.

Anders sieht die Situation in den Entwicklungsländern bzw. in den tropischen Ländern aus. Hier liegen die Erkrankungszahlen noch sehr hoch. MAHAJAN errechnete von den 7.428 Einweisungen in das Nehru-Hospital in Chandigarh in den Jahren 1964 - 1970 einen Anteil von Patienten mit rheumatischem Fieber von 4,6 % (Vergleich zu Mainz 1970: 0,09 %!). Die Rezidive überwiegen hier eindeutig: Von den 118 Kindern, die für die Untersuchungen ausgewählt wurden (etwa 1/3 der Gesamteinweisungen mit rheumatischem Fieber), waren nur 34 % an einer Erstattacke erkrankt. - Auf der Insel Barbados betrug die Rate des rheumatischen Fiebers im Jahre 1970 etwa 2,7 % der Gesamtaufnahmen. Hier sind allerdings die Rezidive nicht so häufig vertreten, sie machen etwa 1/4 der Gesamterkrankungen aus (HASSELL). - Von anderen Ländern, wie z. B. von Kairo, Indien und Teilen des Irans, wird berichtet, daß dort das akute rheumatische

Fieber in heutiger Zeit so oft anzutreffen ist wie vor 50 Jahren z. B. in England (DAVIS, 1974).

Inwieweit wird die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers von äußeren Faktoren beeinflusst?

Klimatische Verhältnisse

Über den Einfluß des Klimas auf das rheumatische Fieber liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor. KÜTTGEN stellte 1959 bei Untersuchungen an 23 Kinderkliniken in ganz Deutschland fest, daß die Erkrankungszahlen in den küstennah gelegenen Gebieten am niedrigsten lagen, die höchsten Raten fanden sich in den mitteldeutschen Städten Jena, Leipzig und Halle sowie in München. Danach spielt also die Luftfeuchtigkeit für die Ausbreitung des rheumatischen Fiebers keine Rolle (zitiert bei OPPERMANN). Im Gegensatz dazu ist ACHESON der Auffassung, daß in feuchter Umgebung schneller ein rheumatisches Fieber auftreten kann, da durch Feuchtigkeit die Ausbreitung von Tröpfcheninfektionen erleichtert wird, und da die Streptokokken bei Austrocknung ihre Virulenz verlieren. Allerdings liegen von ihm hierzu keine Untersuchungen vor. AL BAHRANI, der im ganzen Irak Untersuchungen anstellte, fand keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Landesteilen, obwohl dort die klimatischen Unterschiede sehr groß sind. Zusammenfassend zu diesem Thema kann man sagen, daß die klimatischen Verhältnisse, wenn überhaupt, nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen, und daß andere Faktoren, wie z. B. die Bevölkerungsdichte und die sozialen Verhältnisse einen weitaus größeren Einfluß haben.

ACHESON berichtet noch von einer interessanten Feststellung, die aber sonst von keinem anderen Autor bestätigt ist: die höchste Mortalitätsrate in den USA wurde in den beiden hochgelegenen Bergstaaten Utah und Colorado gefunden, eine Tatsache, die nicht zu erklären ist.

Bevölkerungsdichte

Die Bevölkerungsdichte ist ein wesentlicher Faktor für die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers. In allen Gebieten, wo eine hohe Bevölkerungsdichte zu finden ist, ist die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers am höchsten, z. B. in Indien, tropischen Gebieten von Südamerika, in subtropischen und gemäßigten Zonen Chinas. In den USA ist die Mortalität in den dicht besiedelten Staaten höher als in den dünner besiedelten Südstaaten (ACHESON). Durch die hohe Bevölkerungsdichte in Großstädten ist auch die schon oben genannte unverhältnismäßig hohe Erkrankungszahl in New York zu erklären (BROWNELL). Außerdem ist das Zusammenleben vieler Personen auf engem Raum auch ein soziales Problem.

Jahreszeit

In unseren Breiten wird die höchste Erkrankungszahl für die Herbstmonate angegeben (OPPERMANN). KÖTTGEN stellte als Hauptmonat den Oktober fest, ebenso BRETSCHNEIDER, bei dessen Untersuchungen außerdem noch die Monate Januar und März hohe Raten zeigten, vor allem mit gleichzeitigem Auftreten der Chorea minor. Andere Autoren geben auch Monate im Spätwinter, Frühjahr oder während der Übergangszeiten an. In den USA in Georgia fand BIVINS im Januar eine Häufigkeit von 18,7 %, im Dezember von 12 % und während der anderen Monate eine gleichmäßige Verteilung zwischen 6 und 8 %. Nur bei einem einzigen Autor waren als Erkrankungsgipfel die Sommermonate April bis Juli angegeben (FINDLAY in Toronto). Das scheint mit den jahreszeitlichen Verschiebungen in den verschiedenen Zonen in Zusammenhang zu stehen.

Soziale Verhältnisse

Der Rückgang des rheumatischen Fiebers in letzter Zeit ist zu einem großen Teil durch die verbesserten sozialökonomischen Verhältnisse hervorgerufen

worden. Dazu zählt die Verbesserung der Wohn- und Einkommensverhältnisse, der Hygiene und der ärztlichen Versorgung. Sehr entscheidend ist auch die sicher und zuverlässig durchgeführte medikamentöse Prophylaxe. Dadurch ist die Krankheit in unseren Breiten zu einem wesentlich geringeren Problem als früher geworden.

Die Bedeutung der sozialen Faktoren kommt durch die noch relativ hohen Erkrankungs- und Mortalitätsraten in den Ländern, die von Rassenproblemen, Entwicklungsproblemen und Armut betroffen sind, zum Ausdruck.

In den USA ist der bedeutendste soziale Faktor das Rassenproblem. Hierzu stellten sich bei den Untersuchungen BROWNELLS in Manhattan typische Zahlenverhältnisse heraus: Insgesamt war die Erkrankungszahl 62/100.000, bei den Puerto-Ricanern lag sie bei 78 - 79, was damit zusammenhängt, daß die Puerto-Ricaner in Ghettos auf sehr engem Raum zusammenleben. Am niedrigsten war die Rate in der weißen Mittelklasse, nämlich 23. Bei der Negerbevölkerung, die im dichtbesiedelten zentralen Harlem wohnt, liegt die Rate unter dem Gesamtdurchschnitt, 47/100.000, diese relativ niedrige Zahl ist nicht zu erklären. Allerdings ist die Mortalität dort wesentlich höher (siehe später).

GORDIS machte 1960 - 1964 Erhebungen über das rheumatische Fieber bei Erwachsenen in Baltimore und fand das rheumatische Fieber in der Gruppe der 20 - 29jährigen bei der farbigen Bevölkerung doppelt so oft vor wie bei der weißen. Insgesamt waren es 4,2/100.000 Einwohner, bei den Weißen 3,1 und bei den Farbigen 5,9. Diese Zahlen kommen hauptsächlich durch die vermehrten Rezidivkrankungen der Farbigen zustande, in obengenannter Altersgruppe waren die Farbigen 2,6 mal so oft an Rezidiven erkrankt wie die Weißen. Ursache ist die ungenügende Rezidivprophylaxe, deren Erfolg von der ausreichenden ärztlichen Versorgung, dem ausreichenden Arztbesuch und der Einsicht und Mitarbeit der Patienten abhängt. Eine weitere interessante Feststellung zum Rassenproblem machte MORTON, der die Raten in San Louis in Colorado mit denen in

Denver verglich. Beiderorts wohnen Spanier und Angloamerikaner. In San Louis erkrankten beide Bevölkerungsgruppen gleich häufig, dagegen war in Denver die Krankheitshäufigkeit der Spanier größer, dadurch zu erklären, daß in Denver die Spanier in gesonderte Ghettoschulen gehen, in San Luis aber die Kinder aller Bevölkerungsgruppen in gemischten Schulen untergebracht sind.

In den Entwicklungsländern sind die hohen Erkrankungszahlen durch Armut der Bevölkerung, ärztliche Unterversorgung, ungenügende Aufklärung, schlechte hygienische Verhältnisse und engen Wohnraum bedingt. Von den 118 Kindern mit rheumatischem Fieber, die MAHAJAN in Nordindien in den Jahren 1964 - 1970 untersuchte, gehörten nur drei Kinder **n i c h t** zur sozial untersten Schicht.

Alter

Am meisten sind von der Erkrankung Schulkinder betroffen, relativ ungewöhnlich ist sie vor dem 5. Lebensjahr, und auch nach der Pubertät geht sie stark zurück (ACHESON). OPPERMANN beschreibt die meisten Fälle im 7. Lebensjahr und einen zweiten, etwas kleineren Gipfel im 11. und 12. Jahr. Keinen Fall fand er in den ersten beiden Lebensjahren (er erklärt das so, daß in dieser Zeit noch keine genügende Sensibilisierung vorhanden ist), und auch bei anderen Autoren liegt der Prozentsatz der Erkrankung in den ersten drei Lebensjahren grundsätzlich unter 2 % (zitiert bei OPPERMANN). BRETSCHNEIDER und KIRMSE in der DDR geben das Hauptalter zwischen 7 und 12 Jahren an mit einem Maximum bei 12 Jahren. In der Kinderklinik in Graz ist das Durchschnittsalter 9 Jahre (WENDLER), und EKELUND in Schweden fand die meisten Fälle zwischen 11 und 13 Jahren. Bei Erhebungen PERRYs in Bristol sind 63 % der Kinder 6 - 10 Jahre alt, 15 % 5 Jahre oder jünger und 21 % von 11 - 15 Jahren.

In den außereuropäischen Ländern sieht es ähnlich aus. In Israel liegt das Hauptalter um 8 Jahre (DAVIS, 1974), in den USA durchschnittlich bei 9,5

Jahren (BROWNELL). SILBERG in Oklahoma beschreibt bei einer Gesamthäufigkeit des rheumatischen Fiebers von $4,2/100.000$ in der Gruppe der 5 - 9jährigen eine Rate von 11,3 und in der Gruppe der 10 - 14jährigen eine Rate von $14,2/100.000$. Das Durchschnittsalter bei Untersuchungen in Georgia liegt bei 9,5 Jahren, das der Ersterkrankungen bei 8, das der Rezidive bei 12 Jahren (BIVINS). In der Tschechoslowakei treten die Ersterkrankungen am häufigsten in der Gruppe der 10 - 14jährigen auf, die Rezidive in der Gruppe der 15 - 19jährigen (SITAJ, 1970).

Über die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers bei Erwachsenen berichtet GORDIS in Baltimore. Von 1960 - 1964 untersuchte er 41 Erwachsene im Alter von 20 - 39 Jahren. Das sind 18 % aller Fälle mit einem rheumatischen Fieber und im Jahresdurchschnitt $3,1/100.000$. 59 % der Patienten befanden sich in der Gruppe der 21 - 29jährigen. 29 % aller Patienten hatten Rezidive. In der Gruppe der 30 - 39jährigen weiblichen war kein Rezidivfall zu finden.

GENETISCHE FAKTOREN

Allgemein beim Auftreten des rheumatischen Fiebers ist kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern zu finden. OPPERMANN hatte 247 männliche und 218 weibliche Patienten, auch bei Rezidiven fand er keinen bedeutenden Unterschied. In Toronto ist das Verhältnis 1 : 1 (FINDLAY). BRETSCHNEIDER und KIRMSE in der DDR hatten 36 männliche und 39 weibliche Patienten, allerdings stellten sie beim Auftreten der Chorea minor einen bedeutenden Unterschied von männlich zu weiblich = 1 : 5 fest. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in Nordindien, wo die Relation beim rheumatischen Fieber männlich zu weiblich = 1,3 : 1 war, die Chorea minor aber doppelt so häufig bei den weiblichen Patienten auftrat (MAHAJAN). Durch diese häufigere Erkrankung der Mädchen an Chorea erklärt sich auch PERRY in Bristol das Verhältnis m : w = 1 : 1,5. Ein ähnliches Ergebnis liegt aus Kairo von ABOIN und EISSA (m : w = 1 : 1,7) vor (zitiert bei

(PERRY). - Unterschiede sind außerdem in der Mortalitätsrate an einem Herzfehler zu finden. Es wird beschrieben, daß in England und Wales die Mortalität bei Frauen durch einen Mitralfehler höher ist, daß aber in den USA, England und Wales die Mortalität der Männer durch einen Aortenfehler überwiegt (ACHESON). In England wurde eine Studie über die Augenfarbe gemacht, und man stellte dabei fest, daß blauäugige Kinder um die Hälfte weniger an rheumatischem Fieber erkranken als Kinder mit anderen Augenfarben. Diese Aussage wurde aber bei anderen Autoren nicht bestätigt (ACHESON).

Über die genetische Veranlagung einzelner Rassen kann man schlecht eine Aussage machen, da in diesen Fällen die äußeren Lebensumstände eine zu große Rolle spielen (ACHESON). - Über eine generelle Abhängigkeit des rheumatischen Fiebers vom Blutgruppensystem wird diskutiert (STOIA, ACHESON). VENDSBORG allerdings berichtet, daß beim rheumatischen Fieber keine anderen Blutgruppenverhältnisse anzutreffen sind als bei anderen Patienten. Es ist also zur Zeit noch nicht möglich, über die Blutgruppenzugehörigkeit eine gültige Aussage zu treffen.

Erblichkeit

Speziell zu diesem Thema machten QUINN und FEDERSPIEL von 1957 - 1963 Studien in Tennessee. Sie untersuchten 19 rheumatische Familien, in denen 32 Familienmitglieder eine rheumatische Anamnese hatten und 66 Mitglieder keine. Diese rheumatischen Familien wurden unter den Bedingungen ausgewählt, daß mindestens 2 Angehörige engeren Grades (also Großeltern, Eltern oder Kinder) an rheumatischem Fieber erkrankt waren oder einen rheumatischen Herzfehler haben. Als Kontrollgruppe wurden 17 nicht rheumatische Familien mit 95 Mitgliedern untersucht. Bei den rheumatischen Familien traten während der Untersuchungsperiode 1 Erstattacke und 2 Rezidive von rheumatischem Fieber auf, bei der Kontroll-

gruppe kein Fall. Die Familien wurden in ihrer Reaktion auf Streptokokkeninfekte mit Hilfe des Antistreptolysintiters und Streptokokkenkulturen untersucht. Es wurde bei beiden Gruppen kein unterschiedliches Verhalten in der Reaktion auf Infekte festgestellt, so daß damit kein Anhalt für eine genetische Veranlagung in der Reaktion gegeben ist. Lediglich eine familiäre Häufung des rheumatischen Fiebers ist sicher. Untersuchungen von HONEYMAN allerdings ergaben den Verdacht auf Vererbung der Krankheit vom rezessiven Typ. Sicher festzustellen war aber auch hier nur die Häufung in Familien (zitiert bei DAVIS, 1974).

Mortalität

Insbesondere die Mortalität des rheumatischen Fiebers ist in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. In der Universitätskinderklinik Halle verstarben während der stationären Behandlung im Zeitraum von 1935 - 1963 33 Kinder (6,3 %). Davon fielen 28 Todesfälle in den Zeitraum von 1935 - 1951, in den Zeitraum von 1951 - 1963 5. Bei diesen Untersuchungen sind allerdings die Patienten nicht eingeschlossen, die durch Rezidive zu einem späteren Zeitpunkt verstorben sind (OPPERMANN). In London war die Mortalitätsrate im Jahre 1900 67/1.000.000 Einwohner, 1965 waren es 2 Fälle/1.000.000 Einwohner (BESTERMAN). Aus England und Wales berichtet HENDERSON 388 Todesfälle im Jahre 1938, 5 Todesfälle im Jahre 1965.

In den USA ist die Mortalität von 1910 - 1965 von 16,8 auf 0,4 %/100.000 Einwohner gesunken (FINDLAY). ACHESON gibt für die USA im Jahr 1940 20, im Jahr 1960 10 Todesfälle/100.000 Einwohner an. Hierbei sind aber auch die Fälle eingeschlossen, die an chronischer rheumatischer Krankheit gestorben sind. Der Rückgang der Mortalität war hier bei den Kindern, die zum größten Teil im akuten Stadium der Krankheit verstorben sind, wesentlich größer als bei den Erwachsenen. Bei der farbigen Bevölkerung in den USA war die Mortalitätsrate im

Jahr 1960 genauso groß wie bei der weißen Bevölkerung, während sie 1940 bei der farbigen Bevölkerung wesentlich höher lag (ACHESON). In Tabelle 2 vergleicht QUINN 1970 die Mortalität der weißen mit der der farbigen Bevölkerung, die Zahlen sind jeweils auf 100.000 Einwohner bezogen.

In Israel starben 1950 0,9, 1966 0,1 Patienten von 100.000 (DAVIS, 1974).

In Nordindien liegt der Prozentsatz der Todesfälle an rheumatischem Fieber auch in jüngerer Zeit (im Zeitraum 1964 - 1970) noch ziemlich hoch, nämlich bei 2,6 %. Vergleichszahlen zu früheren Jahren liegen hier nicht vor (MAHAJAN).

Im allgemeinen ist der starke Rückgang der Mortalität auf eine allgemeine Verbesserung der sozialen Verhältnisse, der Hygiene und der medikamentösen und ärztlichen Versorgung zurückzuführen. Besonders deutlich sieht man das daran, daß bei der farbigen Bevölkerung ein stärkerer Rückgang in späteren Jahren zu beobachten ist, da die Verbesserung der Verhältnisse hier erst später als bei der weißen Bevölkerung eingetreten ist. In den weniger entwickelten Ländern ist auch heute die Mortalitätsrate ziemlich hoch.

MARKOWITZ, 1970, erklärt den Rückgang der Mortalität durch eine mildere Verlaufsform des rheumatischen Fiebers. Er führt ihn nicht auf den Erfolg einer moderneren medikamentösen Therapie zurück, da die Zahlen seit der Einführung der Antibiotikatherapie nicht wesentlich mehr gesunken sind als vor dieser Zeit.

Table 1. Crude death rates per 100,000 for all deaths caused by rheumatic fever and rheumatic heart disease reported on death certificates, for verified deaths, and for unverified deaths, by race, sex, and socioeconomic class of the deceased and by time period

Period and socioeconomic class	White male		White female		Negro male		Negro female	
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate
All reported deaths.....	253	-----	275	-----	139	-----	161	-----
1940-45.....	64	19.01	56	14.59	59	45.97	51	32.77
Upper.....	10	11.03	17	14.80	1	(¹)	0	-----
Middle.....	34	18.05	28	13.52	46	52.87	33	32.16
Lower.....	20	33.82	11	17.79	12	30.19	18	37.86
1946-55.....	94	9.38	113	10.35	45	16.23	65	20.20
Upper.....	20	8.31	29	10.14	0	-----	0	-----
Middle.....	60	9.38	70	9.91	18	13.84	34	23.17
Lower.....	14	13.79	14	13.15	27	18.68	31	18.09
1956-65.....	95	6.12	106	6.33	35	9.68	45	11.06
Upper.....	14	3.85	21	5.16	0	-----	1	(¹)
Middle.....	62	6.24	67	6.29	18	9.90	25	12.34
Lower.....	19	9.67	18	8.86	17	9.42	19	9.51
Verified deaths.....	177	-----	214	-----	51	-----	64	-----
1940-45.....	33	9.80	30	7.82	11	8.57	14	9.00
Upper.....	7	7.72	9	7.83	0	-----	0	-----
Middle.....	19	10.08	18	8.69	7	8.30	9	8.77
Lower.....	7	11.84	3	4.84	4	10.07	5	10.52
1946-55.....	60	6.11	86	7.88	21	7.57	25	7.77
Upper.....	9	3.74	25	8.74	0	-----	0	-----
Middle.....	44	6.88	54	7.65	7	5.38	10	6.32
Lower.....	7	6.89	7	6.58	14	9.69	15	8.76
1956-65.....	84	5.41	98	5.85	19	5.25	25	6.14
Upper.....	12	3.30	20	4.92	0	-----	0	-----
Middle.....	56	5.64	61	5.73	10	5.50	17	8.40
Lower.....	16	8.15	17	8.37	9	4.49	8	4.00
Unverified deaths.....	76	-----	61	-----	88	-----	97	-----
1940-45.....	31	9.20	26	6.77	48	37.40	37	23.77
Upper.....	3	3.31	8	6.97	1	(¹)	0	-----
Middle.....	15	7.97	10	4.83	39	44.57	24	23.39
Lower.....	13	21.98	8	12.95	8	20.12	13	27.34
1946-55.....	34	3.47	27	2.47	24	8.66	40	12.43
Upper.....	11	4.57	4	1.40	0	-----	0	-----
Middle.....	16	2.50	16	2.26	11	8.46	24	16.85
Lower.....	7	6.90	7	0.57	13	8.99	16	9.33
1956-65.....	11	.71	8	.48	16	4.42	20	4.92
Upper.....	2	.55	1	.24	0	-----	1	(¹)
Middle.....	6	.60	6	.56	8	4.40	8	3.94
Lower.....	3	1.52	1	.49	8	4.93	11	5.51

¹ Rate not shown for single death among Negroes in the upper socioeconomic class.

Tab. 2 (GALLIN 1940)

Ätiologie

Bezüglich der Formel zur Ätiologie des rheumatischen Fiebers von COBURN, nämlich: Rheumatisches Fieber = Streptokokkeninfekt + Sensibilisierung + Faktor X, ergeben sich folgende Ansichten:

1. Streptokokkeninfekt

Zu der Frage, ob der Rückgang des rheumatischen Fiebers in den letzten Jahren mit einer verminderten Streptokokkendurchseuchung in der Bevölkerung zusammenhängt, stellten JÜNGST und SETAJESCH in Mainz im Jahre 1965 Untersuchungen an. Sie untersuchten bei 1.221 Kindern vom Neugeborenenalter bis zum 14. Lebensjahr den AST und verglichen ihre Ergebnisse mit Angaben von GORDON 1941, IMPERATO 1950 und KUPATZ 1955. Die Unterschiede, die hierbei gefunden wurden, waren so gering, daß man nicht von einer Zu- oder Abnahme der Streptokokkendurchseuchung sprechen kann. Auch eine Abhängigkeit von der Jahreszeit konnte nicht festgestellt werden. Obwohl das rheumatische Fieber im Herbst häufiger auftritt als in den anderen Jahreszeiten, blieb in den Untersuchungen der AST während aller Jahreszeiten etwa gleich hoch. Das vermehrte oder verminderte Auftreten des rheumatischen Fiebers scheint also nicht in Zusammenhang mit der Streptokokkendurchseuchung zu stehen, sondern es müssen andere Kriterien hierfür verantwortlich sein. Da auch der Scharlach und die Glomerulonephritis in letzter Zeit einen leichteren Krankheitsverlauf zeigen, wird als Möglichkeit für den Rückgang des rheumatischen Fiebers eine Virulenzschwankung der Streptokokken diskutiert (JÜNGST und SETAJESCH). Dies wird auch von anderen Autoren bestätigt (FINDLAY, ACHESON).

2. Sensibilisierung

Die Hypothese KAPLANS, das rheumatische Fieber trete nur deshalb in 1 - 3 % nach Streptokokkeninfektionen auf, da die kreuzreagierenden Antigene der Streptokokken nur bei einigen bestimmten Stämmen vorkommen, ist dadurch widerlegt, daß diese kreuzreagierenden Antigene in allen Streptokokkenstämmen nachweisbar sind (KÜHLER). Das rheumatische Fieber wird also nicht nur durch bestimmte Stämme hervorgerufen.

In Anlehnung an Beobachtungen von WEIGLE stellte LYAMPERT folgende Hypothese auf: Durch die Bindung der organspezifischen Komponente des kreuzreagierenden Streptokokkenantigens an determinale Gruppen, die als "non-self" empfunden werden, wird die Immuntoleranz durchbrochen, und die (Auto-) Antikörperbildung richtet sich auch gegen die normalerweise als "self" empfundene Determinante der Streptokokken (KÜHLER). Auch von WILHELM wurde eine Hypothese entwickelt: Ein bestimmtes Nukleoprotein der A-Streptokokken soll Strukturelementen in kollagenen Bindegewebsstrukturen entsprechen und soll zwischen den wachsenden Fibrillen eingelagert werden. Dort würde das Nukleoprotein dann als Antigen wirken und eine Antikörperproduktion mit schädlichen Auswirkungen auf das umliegende Bindegewebe hervorrufen (zitiert bei GRASER).

3. Der Faktor X

Dieser Faktor X dürfte in erster Linie für den Rückgang des rheumatischen Fiebers verantwortlich sein. Es werden Urbanisierung der Länder, Verbesserung der Hygiene, Antibiotika und verbesserte Ernährungs-, Kleidungs- und Wohnverhältnisse in den entwickelten Ländern diskutiert. Nach BESTERMAN ist auch eine verbesserte Abwehrlage des Organismus für das Zurückgehen des rheumatischen Fiebers ausschlaggebend. Diese Verbesserung kam noch vor der Antibiotikazeit und trat in Zusammenhang mit verbesserten sozialökonomischen Verhältnissen auf.

Zusammenfassend kann man sagen, daß als Erklärung für den Rückgang des rheumatischen Fiebers von ätiologischer Seite nur eine Änderung der Streptokokkenvirulenz und eine Veränderung des Faktors X in Frage kommen.

DIAGNOSTIK

Die Grundlage für die Diagnose eines rheumatischen Fiebers bilden die klassischen Jones-Kriterien von 1944:

Tabelle 3:

<u>Hauptkriterien</u>	<u>Nebenkriterien</u>
I. Karditis	I. Fieber
II. Polyarthritits	II. Verlängerte Überleitungszeit im EKG
III. Chorea	III. Gelenkschmerzen
IV. Subkutane Noduli	IV. BSG-Beschleunigung, Nachweis von CRP, Leukozytose
V. Erythema anulare	V. Früheres rheumatisches Fieber oder Nachweis einer RHK
	VI. A-Streptokokken-Nachweis

Die Diagnose ist nach diesen Kriterien ganz sicher, wenn zwei Hauptkriterien vorliegen, ziemlich sicher ist sie beim Vorliegen von einem Haupt- und zwei Nebenkriterien.

Im Jahre 1965 wurden diese klassischen Kriterien von der American Heart Association modifiziert:

Tabelle 4:

<u>Hauptkriterien</u>	<u>Nebenkriterien</u>	<u>Randsymptome</u>
I. Karditis	I. Fieber	Abgeschlagenheit
II. Polyarthritits	II. Flüchtige Gelenkschmerzen	Übelkeit
III. Erythema anulare	III. Kardiale Symptome	Blässe
IV. Chorea	IV. Entzündungsreaktionen	Nasenbluten
V. Subkutane Noduli	V. Rheumaanamnese	Bauchschmerzen
		Anämie usw.

Plus: Nachweis einer vorausgegangenen A-Streptokokkeninfektion durch den kulturellen Nachweis nach Rachenabstrich oder durch ansteigenden bzw. erhöhten ASO-Titer.

Nach diesen modifizierten Kriterien besteht hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines rheumatischen Fiebers, wenn 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien erfüllt sind, besonders dann, wenn gleichzeitig die Streptokokkeninfektion nachgewiesen werden kann. Ein fehlender Nachweis der Streptokokkeninfektion macht die Diagnose unsicher, es sei denn, daß erst lange nach einer möglichen Infektion ein rheumatisches Fieber festgestellt wird.

In den meisten Fällen werden die Diagnosen auch heute noch auf Grund dieser modifizierten Jones-Kriterien gestellt, obwohl sie von mehreren Autoren stark kritisiert werden. JÜNGST hält die Kriterien nicht mehr für voll gültig, da das Erythema anulare und die Chorea heute so selten auftreten, daß sie eigentlich nicht mehr den Wert eines Hauptkriteriums beibehalten dürfen. Dafür rückt die Arthralgie immer mehr in den Vordergrund und kann als ein Hauptkriterium betrachtet werden.

SITAJ bezeichnet die Kriterien als ein gutes Hilfsmittel bei der Diagnose des rheumatischen Fiebers. Mit ihnen allein sollte aber keine endgültige Entscheidung getroffen werden, da es sonst leicht zur Unter- oder Überdiagnose kommen kann. Zur Diagnostik müssen noch bakteriologische und serologische Untersuchungen hinzukommen (SITAJ, 1970).

OKUNI überprüfte die modifizierten Kriterien an 143 Fällen, die im Jahre 1956 nach den klassischen Kriterien als rheumatisches Fieber diagnostiziert worden waren. Nur in 65 % der Fälle konnte eindeutig die gleiche Diagnose gestellt werden, bei weiteren 10 % konnte ein rheumatisches Fieber nur mit Hilfe einer Ausnahmeregelung, die von den modifizierten Kriterien eingeräumt wird, bestätigt werden (Ausnahmeregelung: Ein rheumatisches Fieber kann auch bei

Fehlen eines erhöhten ASO-Titers diagnostiziert werden, wenn eine Chorea oder eine geringgradige Karditis vorliegt). Bei den restlichen 25 % wurde ein rheumatisches Fieber ausgeschlossen, da der ASO-Titer nicht genügend erhöht war oder zu einem Hauptkriterium nur ein Nebenkriterium hinzukam. 58 % dieser Patienten hatten aber eine Karditis, und von den restlichen 44 % hatte etwa die Hälfte Chorea. Durch diese Untersuchungen wird die Gefahr der Unterdiagnose deutlich. Sie kann besonders bei folgenden Erscheinungsbildern der Karditis zustande kommen: Karditis mit einem schleichenden Beginn; Karditis, die erst 2 Monate oder später nach Ausbruch des rheumatischen Fiebers entdeckt wird; rezidivierende Karditis und akute Karditis mit niedrigem ASO-Titer (OKUNI).

Auch DAVIS, 1974, ist der Meinung, die Jones-Kriterien mit äußerster Vorsicht zu betrachten. Unter den Hauptkriterien sind das Erythema anulare und die subkutanen Knötchen heute so selten beim rheumatischen Fieber zu finden, daß in den Fällen, wo beide Symptome auftreten, eher an eine rheumatoide Arthritis oder an einen Lupus erythematoses disseminatus zu denken ist. Die Nebenkriterien sind alle sehr unspezifisch. Sie können alle - sogar zusammen mit Arthritis, Noduli oder Erythema - vorhanden sein, ohne daß in jedem Fall ein rheumatisches Fieber vorliegen muß. Die Streptokokkenkulturen und den ASO-Titer hält DAVIS zwar für wichtig, aber nicht unbedingt für beweisend. Die höchsten Titer hat der Autor selbst nicht in Zusammenhang mit einem rheumatischen Fieber, sondern bei Halsinfekten oder Nephritiden gesehen. DAVIS machte zur Diagnostik neue Vorschläge. Er stellte sechs Kombinationen zusammen, nach denen ein rheumatisches Fieber diagnostiziert werden kann:

Tabelle 5:

1. Karditis + Chorea
2. Karditis + akute wandernde Polyarthrit

3. Chorea + akute wandernde Polyarthrit

4. Karditis o d e r Chorea + a) Streptokokkennachweis oder
 b) früheres rheumatisches Fieber oder
 c) Erythema marginatum oder
 d) Subkutane Noduli

5. Ein früheres rheumatisches Fieber mit Karditis + akute wandernde Polyarthrit
 + a) Streptokokkennachweis oder
 b) Subkutane Noduli oder
 c) Erythema marginatum

6. Der Patient hat einen Verwandten 1. Grades, der ein rheumatisches Fieber mit
 Karditis hatte + er selbst hat eine akute wandernde Polyarthrit
 + a) Streptokokkennachweis oder
 b) Subkutane Noduli oder
 c) Erythema marginatum

Diese Vorschläge wurden von LYNFIELD kritisiert, da sie leicht zu einer Unterdiagnose führen können. Seiner Meinung nach kann auch eine Polyarthrit als einziges Hauptkriterium mit entsprechenden Nebenkriterien ein rheumatisches Fieber sein. Das rheumatische Fieber kann auch ohne Karditis auftreten, bei DAVIS ist aber in allen Kombinationen eine Karditis dabei, sei es bei der akuten Erkrankung oder sei es in der rheumatischen Fieber - Anamnese. Besonders stark kritisiert LYNFIELD die Kombinationen 5 und 6, bei denen immer ein früheres rheumatisches Fieber dagewesen sein muß. Dieser Kritik gegenüber äußerte sich DAVIS folgendermaßen: Eine Polyarthrit + Nebenkriterien, ohne daß ein früheres rheumatisches Fieber in der Anamnese hinzukommt, erkennt er nicht als eindeutiges rheumatisches Fieber an, sondern diesem Syndrom müßte eigentlich eine eigene Krankheitsbezeichnung zugeteilt werden. Im Übrigen sollte man zweifelhafte Fälle immer individuell entscheiden und danach die Therapie festsetzen. Eine Überdiagnose des rheumatischen Fiebers ist für die Patienten nicht gut (DAVIS, 1970).

KÖLLE stellt ein weiteres Schema für die diagnostischen Kriterien auf. Bei ihm

sind die Nebenkriterien in solche 1. Ordnung und solche 2. Ordnung unterteilt:

Tabells 6:

Hauptkriterien:

1. Gesicherte Karditis
 - a) Endokarditis
 - b) Myokarditis
 - c) Perikarditis
2. Polyarthritits
3. Chorea minor
4. Erythema anulare

Nebenkriterien:

A. 1. Ordnung

1. Für Karditis verdächtige Frühzeichen:
 - a) P-Q-Verlängerung und Abschwächung des 1. HT
 - b) Tachykardie im Schlaf
 - c) Präkordiale Schmerzen
2. Flüchtige Arthralgien
3. Nachweis einer vorausgegangenen Streptokokkeninfektion:
 - a) bakteriologisch: Rachenabstrich
 - b) serologisch: AST, DPNase, M-Antigen
4. Subkutane Knötchen
5. Früheres rheumatisches Fieber oder familiäre Rheumabelastung

B. 2. Ordnung

1. Fieber
2. Beschleunigte BSG
3. CrP positiv
4. Pathologische Serumelektrophorese
5. Erhöhung der Mucoproteine

* Nach dieser Einteilung erhält man eine Früh- oder Verdachtsdiagnose (bei den schwächeren Verlaufsformen des rheumatischen Fiebers), wenn 2 Nebenkriterien 1. Ordnung und 2 Nebenkriterien 2. Ordnung vorliegen (KÖLLE, 1967 (2)).

Nach Auffassung von JÜNGST kann diese Einteilung leicht zur Überdiagnose des rheumatischen Fiebers führen. Er hält die Einteilung von GRASER in der Praxis für leichter anwendbar als die anderen Einteilungen.

Da die Hauptkriterien nach Jones für die Früherkennung nur noch selten wirklich erfüllt werden, schlägt GRASER für die Früherkennung des rheumatischen Fiebers folgende Einteilung vor:

Die Basis wird von Entzündungszeichen und dem A-Streptokokkennachweis gebildet. Dazu kommen entweder

1. ein karditischer Befund, wie z. B. P-Q-Veränderungen, AV-Block, Extrasystolen, Erregungsausbreitungsstörungen, ein apikales systolisches Geräusch
o d e r
2. ein polyarthritischer Befund: Arthralgien in mindestens 2 Gelenken mit Schonung.

Beide Befunde können entweder mit oder ohne Erythema anulare einhergehen. Die Randsymptome tragen zur Diagnose selbst nur wenig bei, sie können das Gesamtkrankheitsbild abrunden.

Die klinischen Symptome

1. Polyarthrit

Nach Definition der Jones-Kriterien ist die Polyarthrit beim rheumatischen Fieber mit einer schmerzhaften Schwellung von mindestens zwei Gelenken verbunden. Dieses Krankheitsbild wird aber bei den heutigen Verlaufsformen des rheumatischen Fiebers nur noch selten voll ausgeprägt angetroffen. FEINSTEIN und SPAGNUOLO halten auch die monoartikuläre Arthritis für ein Kriterium des rheumatischen Fiebers (zitiert bei FINDLAY). Dies wird von den Untersuchungen FINDLAYS bestätigt, bei denen von sechs Patienten, die Gelenkbeschwerden hatten, mindestens ein Patient eine monoartikuläre Arthritis zeigte. Auch bei BESTERMAN findet man die Feststellung, daß nicht nur die Polyarthrit, sondern auch eine nicht wandernde Monarthrit ein Kriterium für ein rheumatisches Fieber sein kann.

Die Häufigkeit der Polyarthrititis wird bei den einzelnen Autoren verschieden angegeben. SITAJ, 1970, stellte in 80 % aller Fälle eine Polyarthrititis fest, BROWNELL in 42 %, MAHAJAN in 33,9 %. FINDLAY fand im Zeitraum 1936 – 1940 eine Arthritishäufigkeit von 43 % (schließlich der Monarthrititis), in den Jahren 1957 – 1960 eine Häufigkeit von 71 %. Dieser starke Anstieg ist nicht geklärt.

In Verbindung mit einer Karditis tritt die Polyarthrititis viel häufiger auf denn als alleiniges Hauptkriterium. PERRY stellte eine Polyarthrititis als einziges Hauptsymptom in 15 % der Fälle, in Verbindung mit einer Karditis in 45 % fest. In 1 % trat sie bei diesen Untersuchungen zusammen mit einer Chorea, in weiteren 2 % mit Karditis und Chorea auf. PERRY stellte außerdem fest, daß die Polyarthrititis, die alleine auftritt, im Laufe der Jahre häufiger geworden ist, daß dafür aber sowohl Karditis als auch Chorea als alleinige Symptome zurückgegangen sind:

Tabelle 7:

	vor 1939	1939-46	1947-56	1955-62	1969
<u>Ohne Karditis</u>					
1. Arthritis	8	14	26	36	15
2. Chorea	10	17	11	5	12
3. Arthritis + Chorea	2	2	2	3	1
Insgesamt ohne Karditis	20	33	39	44	28
<u>Mit Karditis</u>					
1. Karditis	18	14	6	5	14
2. Karditis + Arthritis	46	43	46	45	45
3. Karditis + Chorea	15	8	5	3	11
4. Karditis, Chorea + Arthritis	1	1	2	2	2
Insgesamt mit Karditis	80	66	59	55	72

Insgesamt mit Chorea	28	28	20	13	26
Insgesamt mit Arthritis	57	60	76	86	63

Die frühere Annahme, daß ein schwerer Gelenkbefall mit einer leichten Karditis und umgekehrt ein leichter Gelenkbefall mit einer schweren Karditis einhergeht, ist allerdings heute nicht mehr richtig, da der Abfall der Karditisfrequenz nicht mit einem Anstieg der Schwere der Gelenkbeteiligung einhergeht (JÜNGST).

Zu den Gelenkbeschwerden gehört neben der Entzündung die Arthralgie als sehr wichtiges Symptom. Bei einer Gelenksymptomatik findet man heute immer weniger Entzündungszeichen, aber es treten Arthralgien von flüchtigem und polyartikulärem Charakter ohne objektive Veränderungen in den Vordergrund (OPPERMANN). OPPERMANN stellte bei seinen Patienten in 61,5 % Gelenkbeschwerden bei der stationären Aufnahme fest. Dabei meint er Arthralgien mit oder ohne Entzündungszeichen. SITAJ fand eine Arthralgie ohne Arthritis in 20 % seiner Fälle (1970). Wenn auch FEINSTEIN und SPAGNUOLO die Arthralgie für ein "diagnostisch nicht richtig einzuordnendes Kriterium" halten (zitiert bei FINDLAY) und DAVIS (1974) es für einen diagnostischen Irrtum hält, Arthralgie mit Arthritis zu verwechseln und ihr somit den Rang eines Hauptsymptoms zu geben, so hat sie doch in letzter Zeit an Bedeutung zugenommen, so daß sie als Nebenkriterium zu niedrig eingestuft ist und ihr immer mehr der Wert eines Hauptkriteriums zukommen muß (JÜNGST).

Chorea minor

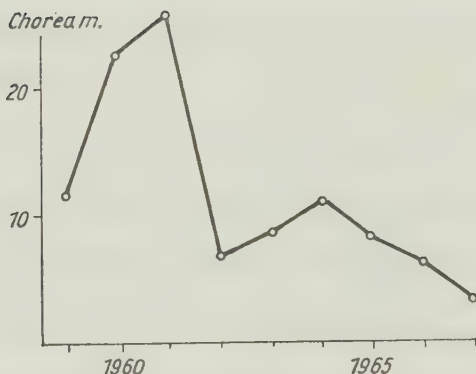
Die Chorea minor ist in letzter Zeit im Rückgang begriffen und tritt in einer abgeschwächten Form auf, die von KÜLLE als "choreatiforme Instabilität" bezeichnet wird. Bei Untersuchungen FINDLAYS in Toronto hatte die Chorea im Zeitraum 1936 - 1940 einen Anteil von 41 %, in den Jahren 1957 - 1960 waren es nur

noch 15 %. In Schweden stellte EKELUND im Zeitraum 1952 - 1960 unter 105 Fällen mit rheumatischem Fieber nur zwei Fälle mit einer Chorea fest. SITAJ beschreibt eine Choreabeteiligung von 0,3 % (1970), in New York beträgt sie 7 % (BROWNELL), in Israel hat die Choreahäufigkeit in gleichem Maße wie die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers allgemein abgenommen und beträgt heute etwa 5 % (DAVIS, 1974). In Nordindien ist die Rate der Choreaserkrankungen relativ hoch, sie betrug in den Jahren 1964 - 1970 17,8 %. Dagegen lag die Rate bei anderen indischen Autoren nur bei etwa 3 % (MAHAJAN).

Die Chorea tritt in den meisten Fällen entweder als einziges Hauptsymptom oder in Verbindung mit einer Karditis auf. FINDLAY fand in der Zeit 1937 - 1940 16 % der Choreafälle mit einer Karditis kombiniert, in der Zeit 1957 - 1960 waren es 39 %. Das Auftreten der Chorea allein ist also seltener geworden. Mit einer Polyarthrititis zusammen tritt die Chorea nur sehr selten auf. Bei FINDLAY waren es von 1937 - 1940 3 % der Choreaerkrankungen, 1957 - 1960 fand er keinen Fall mehr. PERRY fand die Chorea zu 3 % mit einer Arthritis kombiniert, jedoch trat sie immer erst einige Wochen nach der Arthritis auf, so daß die beiden Krankheitsbilder nie zusammenfielen (siehe auch Tabelle 7). Auch ROY (1960) und MARKOWITZ und KUTTNER (1965) stellten fest, daß die Chorea mit Gelenksbeschwerden nur äußerst selten auftritt. Es ist daher erstaunlich, daß unter den 21 Patienten MAHAJANS mit Chorea 5 Patienten Gelenksbeschwerden hatten.

In der Geschlechtsverteilung wird für die Chorea eine eindeutige Mädchenwendigkeit angegeben (siehe auch Seite). Bei MAHAJAN und PERRY ist das Verhältnis männlich zu weiblich jeweils 1 : 2. FINDLAY stellte ein Verhältnis von 3 : 7 fest (von 1957 - 1960), in den Jahren 1937 - 1940 waren die Knaben genauso oft wie die Mädchen betroffen. Ähnliche Vergleichsuntersuchungen liegen aber nicht vor, so daß man nicht ohne weiteres auf einen vermehrten Rückgang der Chorea bei den Knaben schließen kann.

Abb. 2. Häufigkeit der Chorea minor in der DDR (Klinikaufnahmen:
Dresden, Jena, Karl-Marx-Stadt, Rostock, Schwerin)
LORENZ (1970 (2)).



Subkutane Noduli

Die subkutanen Knötchen wurden früher als Zeichen einer schwerwiegenden Kardi-
tis aufgefaßt, heutzutage sind sie beim M. Still häufiger als beim rheuma-
tischen Fieber anzutreffen, so daß KÖLLE sie nicht mehr als ein Hauptkriteri-
um einordnet (1967 (2)). SITAJ fand bei seinen Patienten keinen Fall mit No-
duli (1970), FINDLAY stellte einen Rückgang fest: in der Zeit von 1937 - 1940
hatten 11 von 231 Patienten Knötchen, von 1957 - 1960 3 von 252 Patienten.

Bei PERRY lag die Häufigkeit etwas höher, aber unter 10 %. Die Noduli traten
erst 4 - 8 Wochen nach den Erstsymptomen des rheumatischen Fiebers auf. Am
häufigsten waren sie mit einer Kardiitis kombiniert, nie zusammen mit einer
Chorea. Bei Rezidiven nahm ihre Häufigkeit zu. PERRY konnte eine Beziehung

zur Schwere der Karditis feststellen: Von den Patienten mit subkutanen Knötchen starben 15 %, während insgesamt nur 10 % verstarben, und von den 42 Patienten, die während des akuten Stadiums der Krankheit einen Herzfehler erwarben, hatten 35 % die Knötchen.

In Indien ist die Häufigkeit mit 16 % relativ hoch, jedoch konnte MAHAJAN hier keine Beziehung zur Schwere der Herzkrankheit feststellen, wie sie 1960 von ROY und 1965 von MARKOWITZ und KUTTNER beschrieben wurde (zitiert bei MAHAJAN). Er ist der Meinung, daß die Häufigkeit der Noduli damit zusammenhängt, wie sorgfältig die Patienten auf diese Knötchen hin untersucht werden.

Erythema anulare

Auch das Erythema anulare ist ein sehr seltenes Symptom des rheumatischen Fiebers geworden, es ist aber spezifisch (KÖLLE 1967 (2)). Oft tritt es nur so flüchtig auf, daß es übersehen wird. SITAJ fand es in 1,1 % seiner Fälle mit rheumatischem Fieber. PERRY berichtet eine Häufigkeit von 3 % und stellte fest, daß das Erythema anulare oft zusammen mit subkutanen Noduli auftritt, eine Tatsache, von der MASSELL et al. schon 1958 berichteten (zitiert bei PERRY). FINDLAY stellte einen Anstieg fest (1937 - 1940: 4 von 231 Patienten, 1957 - 1960: 11 von 252 Patienten). Bei MAHAJAN trat das Erythema in 0,8 % der Fälle auf. Diese niedrige Rate erklärt der Autor so, daß das Erythema wegen seiner Flüchtigkeit in der dunklen Haut der Inder leichter übersehen werden kann.

Fieber

Das Fieber beim rheumatischen Fieber ist unspezifisch (DAVIS, 1974) und ist kein Maß für die Schwere der Erkrankung, sondern hat nur symptomatischen Wert (OPPERMANN). Auch KÖLLE hält es für wenig aussagekräftig (1967 (2)). Es tritt aber fast bei allen Kindern auf. SITAJ fand es, die Kinder mit subfebrilen Temperaturen einbezogen, in 98,2 % der Fälle.

In Untersuchungen OPPERMANNs hatten 80,5 % der Kinder bei der stationären Aufnahme Temperaturen über 38 Grad, die je nach der Therapie 1 – 4 Tage lang bestehen blieben. Nur 5 von insgesamt 528 Patienten hatten weder bei der Aufnahme noch in der Anamnese Fieber. Einen solchen völlig afebrilen Verlauf findet man äußerst selten. Allerdings stellte MAHAJAN in Nordindien nur in 50 % aller Fälle Fieber fest. Diese niedrige Rate ist aber wahrscheinlich so zu erklären, daß viele der Kinder erst in ärztliche Behandlung kamen, als der erste Fieberschub schon vorbei war, und daß zu Hause kein Fieber gemessen wurde. BEHREND setzte das Fieber in Beziehung zum gesamten Krankheitsgeschehen, indem sie feststellte, daß ein Fieber, das ohne Gelenksymptome auftritt, und eine Tachykardie, die für die jeweilige Körpertemperatur zu hoch ist, auf eine Karditis verdächtig sind (1967 (1)). Bei anderen Autoren ist diese Feststellung nicht zu finden.

Labordiagnostik

In jedem Fall müssen zur Diagnose die Laborwerte herangezogen werden, und bei atypischen Krankheitsverläufen kann die Diagnose sogar oftmals nur auf Grund der Laboruntersuchungen gestellt werden. Am wichtigsten sind die BSG, der AST, der A-Streptokokkennachweis und das CRP (JÜNGST).

BSG

Die BSG ist zusammen mit anderen Akute-Phase-Reaktionen ein verlässliches Kriterium für die Aktivität des rheumatischen Fiebers. Sie ist fast bei allen Patienten erhöht. In Untersuchungen OPPERMANNs war die BSG in der ersten Stunde bei 28,2 % über 100, bei 46,9 % zwischen 50 und 100, bei 24,9 % unter 50 mm. In der letzteren Gruppe lag sie meistens um 40 mm, die Patienten in dieser

Gruppe waren größtenteils verzögert zur stationären Aufnahme gekommen. Auf die verzögerte stationäre Aufnahme ist wohl auch zurückzuführen, daß MAHAJAN nur in 60 % eine BSG-Beschleunigung fand. BEHREND, die die BSG-Kontrolle für die einfachste und zuverlässigste Untersuchung für die Aktivität des rheumatischen Fiebers hält, stellte fest, daß die Beschleunigung im Stadium der kardialen Dekompensation weniger hoch ausfällt und daß sie in einigen Ausnahmefällen und bei unkomplizierten Chorea-Fällen sogar normal sein kann (1967 (1)). Dies wird von SITAJ bestätigt, der als weitere Gründe für eine erniedrigte BSG, die nicht dem Aktivitätsstadium der Krankheit entspricht, ein gleichzeitiges nephrotisches Syndrom, Formveränderung der Erythrozyten und die Behandlung mit Kortikoiden angibt (1967). Anzeichen für die Inaktivität des Krankheitsprozesses ist eine Senkung, die in der ersten Stunde unter 10 mm liegt (LENOCH).

Der Antistreptolysintiter (AST)

Die Bestimmung des AST ist zur Zeit die einzige Routineuntersuchung zum Nachweis einer A-Streptokokkeninfektion beim rheumatischen Fieber (KÜHLER). Jedoch kann man nur in durchschnittlich 80 % aller Patienten mit einem rheumatischen Fieber einen erhöhten AST nachweisen (KÖHLER, CORDIS, DAVIS (1974), GRASER, ROY u. Mitarb. (zitiert bei KÜLLE 1967 (2)), KOCH). Außerdem findet man bei 10 - 20 % aller Kinder im Schulalter eine AST-Erhöhung, ohne daß sie einen Streptokokkeninfekt oder ein rheumatisches Fieber durchgemacht haben (GRASER, KALBACK, SCHEIFFARTH u. BERG (zitiert bei KÜLLE 1967 - 2)). Auch bei der juvenilen chronischen Polyarthrit treten häufiger erhöhte Werte auf (KÜLLE 1967 (2)). Schließlich kann aber ein Titeranstieg auch durch Cholesterin, durch Lipide oder durch eine Hämolyse vorgetäuscht werden (HEIDELMANN, 1969). Diese Fehlerquellen sind allerdings durch eine entsprechende Technik (z. B. durch

Dextran-Fällung) zu eliminieren. Der AST ist also nicht spezifisch oder beweisend für ein rheumatisches Fieber. Ein erhöhter AST als einziges diagnostisches Kriterium ist bedeutungslos, er beweist nur den Kontakt und die immunologische Auseinandersetzung mit A-Streptokokken (BEHREND, 1967 (1)). Es besteht ferner keine Beziehung des AST zur Aktivität und zum Schweregrad der Erkrankung (BEHREND, 1967 (1), DAVIS, 1974). LORENZ und SOMMER bestätigen in ihren letzten Untersuchungen von 1967, daß in der ersten Klinikwoche der AST bei einem Drittel der Kinder mit rheumatischem Fieber noch normale Werte zeigt, so daß der AST nicht überbewertet werden darf, um eine rechtzeitig beginnende Therapie zu gewährleisten (zitiert bei HEIDELMANN, 1969). Eine mehrmalige AST-Bestimmung im Verlauf des rheumatischen Fiebers zur retrospektiven Diagnosesicherung ist für die weitere Langzeittherapie unentbehrlich (HEIDELMANN, 1969). - Auch SEIDEL und SIEHRING halten den AST nicht zur Aktivitätsbeurteilung des rheumatischen Fiebers für geeignet, da er schon wieder normale Werte erreicht haben kann, wenn noch eine akute Endokarditis vorliegt (1965).

Zusammenfassend kann man sagen, daß der AST ein wichtiges Kriterium für die Diagnose eines rheumatischen Fiebers ist, da ein normaler Wert ein rheumatisches Fieber mit einer Zuverlässigkeit von 99,18 % ausschließt (BEHREND, 1967 (1)). Er ist aber nur in Zusammenhang mit anderen Symptomen aussagekräftig und sollte nicht zur Aktivitätsbeurteilung und zur Bestimmung des Schweregrades der Krankheit herangezogen werden.

Weitere Untersuchungen zum Nachweis von A-Streptokokken

Durch die Testung anderer Streptokokkenantikörper werden zwar einige Fehler, die bei der Bestimmung des AST auftreten, vermieden, jedoch sind die Methoden so aufwendig, daß sich solche Bestimmungen nur in Ausnahmefällen lohnen (Heidel-

mann, 1969). Es handelt sich hierbei um die Antistreptokinase, die Anti-hyaluronidase und die Anti-DNase-Reaktion (KÖHLER). Über den Nachweis dieser Antikörper fehlen außerdem ausgedehnte Untersuchungen, so daß man noch keine verbindliche Aussage über ihre Bedeutung machen kann (KOCH). WILHELM traf zu diesem Thema die interessante Feststellung, daß ein bestimmtes Nucleoprotein der A-Streptokokken bei Kindern, die an rheumatischem Fieber erkrankt sind, Hautreaktionen vom Tuberkulintyp auslöst. Er testete 280 Kinder aller Altersstufen, von denen 20 ein rheumatisches Fieber hatten. Bei diesen 20 Kindern zeigte sich - bei einer Dosis von 0,1 g Substanz/Test - sämtlich eine Hautreaktion, während bei allen anderen Kindern ohne rheumatischem Fieber keine Reaktion zu beobachten war. Die Reaktionen standen allerdings in keinem Zusammenhang mit der Höhe des ASO-Titers.

Blutbildveränderungen

Die Anämie, ein Randsymptom in den modifizierten Jones-Kriterien, wird von einigen Autoren beobachtet. OPPERMANN fand in 85 % eine Anämie, und LENOX beschreibt die Blässe als ein sehr wichtiges Symptom beim rheumatischen Fieber. Ausgedehnte Untersuchungen zur Anämie beim rheumatischen Fieber machte HERSKO in Israel. Bei 80 % seiner Patienten stellte er eine Anämie fest, wobei die Hämoglobin-Werte zum größten Teil zwischen 10 und 12,5 g% lagen. Bei 29,2 % war das Hämoglobin niedriger als 10 g% und nur bei 7 % der Patienten lag es höher als 12,5 g%. Unter einer Kortikoidtherapie trat eine deutliche Besserung der Anämie ein.

Die Leukozytose hat als Akute-Phase-Reaktion ähnliche Aussagekraft für den Aktivitätsgrad des rheumatischen Fiebers wie die BSG, bei OPPERMANN war eine

Leukozytose in 73,4 % festzustellen. LENOCH hält die Leukozytose für ein Aktivitätszeichen, aber sie ist nicht in allen aktiven Krankheitsfällen vorhanden. Bei seinen Patienten mit einer Karditis hatten 33,3 % Leukozytenzahlen von über 10.000, bei den Patienten ohne Karditis war der Anteil nur 17,6 %, und nur in 1,6 % wurden Leukozytenzahlen gefunden, die über 20.000 lagen.

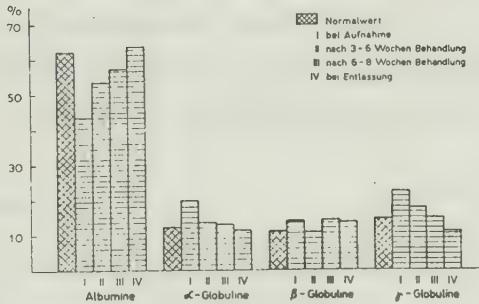
Angaben über Veränderungen im Differentialblutbild finden sich bei OPPERMANN, der zu 58,7 % eine Linksverschiebung und zu 66,8 % eine Neutrophilie feststellte. Eine Eosinophilie konnte er bei keinem seiner Patienten finden im Gegensatz zu STURM, der beim rheumatischen Fieber oft eine Eosinophilie angibt (zitiert bei OPPERMANN).

Serumelektrophorese

Die Veränderungen der Plasmaeiweißfraktionen sind unspezifisch und verhalten sich wie bei anderen Entzündungen auch (LENOCH), jedoch sind sie für die Aktivitätsdiagnose und eine gewisse Verlaufsbeurteilung der Krankheit ein wesentliches Kriterium (OPPERMANN). - Siehe Abb.

WASIKOWA untersuchte die Veränderungen der Eiweißfraktionen unter einer Prednisonbehandlung. Auffällig war ein starker Anstieg der beta-Globuline während der Behandlungszeit, während sich die anderen Fraktionen unter der Kortikoidtherapie wesentlich schneller normalisierten. HAGER-MALECKA hält die Veränderungen in der Immunoelktrophorese für das wichtigste Aktivitätszeichen des rheumatischen Fiebers. Eine Normalisierung bedeutet, daß das rheumatische Fieber ganz sicher inaktiv ist.

Abb. 3 Elektrophoreseveränderungen bei der akuten rheumatischen Infektion (OPPERMANN)

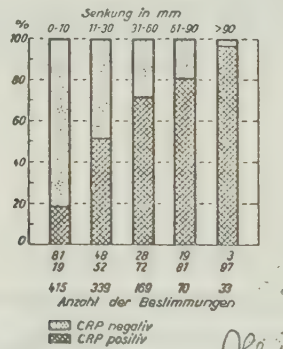


C-reaktives Protein

Auch das CRP ist ein unspezifisches Entzündungszeichen, das für die Aktivitätsdiagnostik beim rheumatischen Fieber von großer Wichtigkeit ist. Es ist nur im aktiven Stadium der Krankheit nachweisbar, bei Inaktivität fehlt es vollkommen (LENOCH). Beim aktiven rheumatischen Prozeß ist das CRP 3 - 4-fach und höher positiv (NESTEROW). TANNER und MÜLLER fanden es bei der Mehrzahl der Fälle erhöht, bei der rheumatischen Karditis in 50 %. In Untersuchungen SEIDELs war das CRP bei 69 % der Patienten mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen positiv (1966). Das CRP ist schon zu einem früheren Zeitpunkt erhöht als die BSG-Erhöhung und die Elektrophoreseverschiebungen auftreten. Somit kann ein aktiver rheumatischer Prozeß schon erkannt werden, wenn die anderen Akute-Phase-Reaktionen noch im Normbereich liegen (TANNER und MÜLLER). Es kann aber auch schon vor Abklingen der Aktivität wieder verschwinden. Es wird von einem Fall berichtet, bei dem das CRP schon am zehnten

Tag des akuten Krankheitsprozesses wieder negativ war, während alle anderen Akute-Phase-Reaktionen noch auf ein akutes Stadium hinwiesen (TANNER). Bei Patienten, die verzögert in eine Behandlung kommen, besteht somit die Gefahr der Überwertung des bis zu diesem Zeitpunkt möglicherweise schon wieder negativ gewordenen CRP. Auch SEIDEL stellte fest, daß das CRP vor der Normalisierung der BSG wieder negativ wird (1966). In bezug auf die BSG ist eine prinzipielle Übereinstimmung zu finden (SEIDEL, 1966, TANNER).

Abb. 4 (SEIDEL 1966)



Auch mit der Serumelektrophorese kann man eine ziemlich große Übereinstimmung finden. TANNER fand in 88 % der CRP-positiven Patienten eine Albuminverminderung, SEIDEL fand eine Albuminverminderung in 93 % (1966). Zur Leukozytose und zur AST-Erhöhung konnte TANNER nur mäßige Beziehungen feststellen, während SEIDEL bei Patienten mit einer Leukozytose in 54,5 % ein positives CRP, in 11 % ein schwach positives CRP und in 34,5 % ein negatives CRP fand (1966).

Die Vorteile der CRP-Bestimmung für die Aktivitätsdiagnostik sind zum einen, daß der aktive Prozeß schon eher als durch andere Untersuchungen erkannt werden kann, zum anderen, daß die Werte nicht wie bei der BSG durch ein verändertes

Blutzellvolumen wie z. B. bei der Anämie verfälscht werden können. Nachteilig ist erstens, daß bei der Chorea minor und beim Erythema marginatum kein CRP nachgewiesen werden kann (KEITEL), zweitens, daß es im Zeitraum zwischen dem Streptokokkeninfekt und dem Ausbruch des rheumatischen Fiebers nicht als Frühdiagnostikum verwendbar ist und daß es vor Abklingen der Aktivität negativ werden kann. Daher ist es nur in sorgfältiger Kombination mit anderen Untersuchungen diagnostisch brauchbar (KEITEL).

Serumkomplement C'

LORENZ und GEIDEL führten über das Serumkomplement C' beim rheumatischen Fieber Untersuchungen durch mit der Fragestellung, ob sich bei Längsschnittuntersuchungen ein typisches, krankheitsstadienbezogenes C'-Verhalten zeigen würde. Schon zu früheren Zeitpunkten sind solche Untersuchungen mit allerdings unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt worden. VEIL und BUCHHOLZ stellten 1934 eine C'-Verminderung fest, was von SCHNABEL und ERDMANN und von SCHEIFFARTH bestätigt wurde. Auf der anderen Seite fanden PERLICK sowie FISCHL und Mitarb. beim rheumatischen Fieber erhöhte C'-Werte. GEIDEL und Mitarb. wiederum stellten neben Normwerten sowohl erhöhte als auch erniedrigte C'-Titer fest.

Bei den 100 Bestimmungen, die LORENZ und GEIDEL an 31 Patienten durchführten, ergaben sich in der Mehrzahl Werte im Normbereich zwischen 30 und 60 C'-Einheiten mit großer Streubreite. Im Gesamtmaterial sank das C' mit Anwachsen des Zeitintervalls vom Krankheitsbeginn leicht ab. Bei den einzelnen Patienten waren starke individuelle Schwankungen zu erkennen, bei hoher Krankheitsaktivität wurden sowohl hohe als auch niedrige Titer bei einem Patienten festgestellt. Auch nach Stabilisierung des Krankheitsprozesses fielen starke C'-Schwankungen auf. Auf Grund dieser C'-Schwankungen ist es nicht möglich, eine Beziehung zum AST herzustellen. Eine solche Korrelation kann sich höchstens

auf Einzelfälle beschränken. Bei zwei Kindern mit normalen AST-Werten wurde ein sehr hoher C'-Gehalt gefunden, andererseits lagen bei Komplementwerten unter 15 C'-Einheiten stets erhöhte AST vor. Von anderen Autoren wurden signifikantere Beziehungen zum AST festgestellt (SCHEIFFARTH, LEGLER, REISSMANN - zitiert bei LORENZ und GEIDEL).

Die C'-Bestimmung hat für die Verlaufsbestimmung des rheumatischen Fiebers bei einzelnen Patienten keine Bedeutung, auch einzelne Werte sind nicht brauchbar. Für eine hohe Krankheitsaktivität könnten die schnellen Veränderungen der C'-Werte sprechen. Diese Veränderungen sind durch eine Aktivierung des RES, wobei hohe Titer auftreten, im Wechsel mit Antigen-Antikörper-Reaktionen, die durch einen C'-Schwund gekennzeichnet sind, hervorgerufen. Es wird noch diskutiert, ob das späte Absinken von C' nach dem 4. Krankheitsmonat das Ende des Krankheitsgeschehens bedeuten könnte. Nach FISCHL und Mitarb. darf beim rheumatischen Fieber nur die C'-Erhöhung als Kriterium für noch bestehende Aktivität gelten (zitiert bei LORENZ und GEIDEL).

Properdin

Das Properdin ist ein hochmolekularer Eiweißkörper, der im Blut eine unspezifische Abwehr gegen Infektionserreger bildet. Es wirkt bakterizid, indem es mit polysaccharidhaltigen Komplexen aus Zellmembranen Verbindungen eingeht und mit Hilfe von Komplement und Magnesium-Ionen zur Zytolyse führt (PILLEMER, zitiert bei MÜLLER). MÜLLER fand beim rheumatischen Fieber im Anfangsstadium erniedrigte Properdinwerte, die bis zur 4. Woche wieder in den Normbereich anstiegen. Die Erniedrigung des Properdins könnte man auf eine Auseinandersetzung mit bakteriellen Toxinen zurückführen (EGER, RASKE, FASSBENDER). Das hieße, daß in den ersten Wochen der Krankheit eine direkte Auseinandersetzung des Organismus mit bakteriellen Toxinen stattfindet, und daß neben der allergisch-hyperergischen

Entzündung, die durch die Streptokokkenantigene hervorgerufen wird, bereits vor Abschluß der Antikörperbildung mit einer Interferenz von seiten der Streptokokkenendotoxine gerechnet werden muß (FASSBENDER, zitiert bei MÜLLER). Bei Vorgängen der reinen allergisch-hyperergischen Entzündung wie bei der Endokarditis rheumatica chronica fand Müller normale Properdinwerte, d. h. das Properdin ist nicht an dem immunologischen Prozeß beteiligt.

Die Untersuchungen des Properdins sind als diagnostische Methode nicht geeignet, Aussagen über den Krankheitsverlauf und das Aktivitätsstadium des rheumatischen Fiebers zu treffen. Sie können eine Hilfe sein, über die pathogenetischen und immunologischen Vorgänge beim rheumatischen Fieber bessere Kenntnisse zu erhalten.

Proteingebundene Kohlenhydrate

Eine weitere Akute-Phase-Reaktion ist die Erhöhung der proteingebundenen Kohlenhydrate im Serum. Es ist eine unspezifische Reaktion, die die akute Phase verschiedener, den Körper schwer beeinträchtigender Krankheiten, unter anderem auch die des rheumatischen Fiebers, anzeigt. Man bestimmt die Glykoproteide mit Hilfe der Serumelektrophorese, in der man anschließend den Kohlenhydratannteil anfärbt. KITLAK und HÄNDEL führten diese Untersuchungen durch. Ihre Werte zeigten anfangs eine angedeutete Korrelation zur BSG. Unter einer Kortikoidbehandlung aber blieben die Werte der proteingebundenen Hexosen wesentlich länger erhöht als die Werte der BSG. Während die BSG durchschnittlich nach 22 Tagen wieder normale Werte erreichte, waren die Hexosen im Durchschnitt erst nach 41 Tagen wieder im Normbereich. Der Vorteil dieser Untersuchung liegt darin, daß das noch aktive Stadium des rheumatischen Fiebers nicht durch eine Kortikoidtherapie verschleiert werden kann. ADAM beobachtete weniger Rezidive, wenn die Behandlung von der Höhe der Eiweißzucker abhängig gemacht wurde, obwohl die

BSG schon längere Zeit wieder im Normbereich war (zitiert bei KITLAK und HÄNDEL).

Auch andere Autoren berichten von einer Parallelität zwischen der BSG und den Eiweißzuckern, solange nicht mit Kortikoiden therapiert wurde, dagegen von einer wesentlich schnelleren Normalisierung der BSG unter einer solchen Behandlung (KELLEY, ADAMS und GOOD, POPOW und BELOWA, zitiert bei KITLAK und HÄNDEL). Eine Prognose für den weiteren Verlauf des rheumatischen Fiebers ist durch die Anfangswerte der Eiweißzucker nicht möglich. KITLAK und HÄNDEL fanden auch keine nennenswerten Unterschiede bei Organmanifestationen wie Chorea oder KARDITIS rheumatica.

Die Untersuchung der proteingebundenen Kohlenhydrate ist zwar auch unspezifisch, doch wird von vielen Autoren betont, daß sie die Aktivität des rheumatischen Prozesses besser anzeigt als die BSG und das CRP, besonders unter Kortikoidgabe. Damit wird die Gefahr eines verfrühten Therapieabbruchs und daraus folgenden Rezidiven geringer (BUSCARINI und BARONCELLI, POPOW und BELOWA, BANNERT, zitiert bei KITLAK und HÄNDEL).

Eisen- und Kupferspiegel

Nach Untersuchungen von KOPYŚĆ verändern sich beim rheumatischen Fieber der Eisen- und Kupferspiegel und vor allem der Eisen/Kupfer-Quotient. Bei gesunden Patienten beträgt der Eisenspiegel 82 ± 21 gamma-%, der Kupferspiegel 89 ± 21 gamma-%, was einen Eisen/Kupfer-Quotienten von 0,99 ergibt. In der akuten Phase des rheumatischen Fiebers erhöhte sich in der vorliegenden Studie von KOPYŚĆ der Eisenspiegel um durchschnittlich 28 gamma-%, der Kupferspiegel erreichte Werte bis zu 155 ± 48 gamma-%, die bei Kortikoidgabe bis auf einen Wert von 101 gamma-% absanken. Der Eisen/Kupfer-Quotient sank in der akuten Phase also auf 0,75 ab und stieg nach Kortikoidtherapie erheblich an, teilweise auf Werte

Über 1.

TANNER und MÜLLER fanden in CRP-positiven Seren in 68 % eine Erniedrigung des Eisenspiegels.

Ähnliche Untersuchungen liegen von anderen Autoren nicht vor. Dieser Methode ist deshalb keine besonders große Bedeutung für die Aktivitätsbeurteilung des rheumatischen Fiebers beizumessen.

Hormonelle Einflüsse

KIEHL untersuchte zur Verlaufsbeurteilung des rheumatischen Fiebers die Uropepsinausscheidung im Urin. Die Ausscheidung wird über die NNR und die Hypophyse und das Zwischenhirn hormonell gesteuert. Z. B. steigt sie nach Kortisongabe um das doppelte an. Im akuten Stadium des rheumatischen Fiebers sanken Uropepsinwerte ab und überschritten auch bei Kortikoidgabe nicht den Normbereich. Erst allmählich stiegen die Werte wieder an, obwohl die Kortikoiddosis nicht erhöht, sondern im Gegenteil verringert wurde. Die Werte steigen also parallel zur Besserung des Krankheitsverlaufs an. KIEHL vermutet als Grund für diese Tatsache, daß bei der rheumatischen Infektion im aktiven Stadium ein vermindertes Ansprechen der Peripherie auf den normalen Hormonreiz, also eine Hormonausnutzungsstörung, vorliegt.

Von anderen Autoren liegen solche Untersuchungen nicht vor; diese Bestimmung wäre aber eine gute Möglichkeit, die Aktivität des rheumatischen Fiebers besser zu beurteilen, auch wenn der Patient mit Kortikoiden behandelt wird.

Die Herzbeteiligung beim rheumatischen Fieber

Die akute Karditis

Häufigkeit

Die abnehmende Mortalitätsrate des rheumatischen Fiebers ist hauptsächlich auf den Rückgang und eine gutartigere Verlaufsform der Karditis zurückzuführen. Während in der Zeit von 1949 - 1955 ein rheumatisches Fieber ohne Herzbeteiligung selten anzutreffen war, tritt seit 1963 das rheumatische Fieber ohne Karditis Überwiegend oder zumindest mit gleicher Häufigkeit auf wie das rheumatische Fieber mit Karditis (JÜNGST). KÖLLE beschreibt in 50 - 80 % der Fälle eine produktive Karditis, auch von anderen deutschen Autoren werden diese Zahlen bestätigt. Sie geben die Häufigkeit mit 70 - 90 % an (KLEINSCHMIDT, HEIDELMANN, LEIBER, LORENZ, STOEBER, KÜTTGEN und CALLENSEE). SPIESS stellte in der Göttinger Klinik nur in 40 % eine Karditis fest (zitiert bei OPPERMANN).

SITAJ in der Tschechoslowakei fand im Untersuchungszeitraum von 1961 - 1969 eine Karditishäufigkeit von 63 % (1970). An den Untersuchungen PERRYS in Bristol kann man gut den Rückgang der Karditishäufigkeit verfolgen. Vor 1939 war die Herzbeteiligung 80 %, von 1939 - 1946 66 %, von 1947 - 1954 59 %, und von 1955 - 1962 55 %.

Für die USA werden folgende Zahlen angegeben: 60 - 90 % in den Jahren 1930 - 1940 (WILSON und ASH, zitiert bei ANSCHÜTZ), 65 % von BLAND und JONES im Jahre 1951 und 68 % in einer kooperativen Studie von 1965 (zitiert bei FINDLAY). Nach MAYER u. Mitarb. fiel die Häufigkeit der Karditis in New York in den Jahren 1935 - 1958 von 49,7 % auf 38,4 % ab (zitiert bei BESTERMAN).

Eine hohe Karditisrate fand MAHAJAN in seinen Untersuchungen 1964 - 1970 in

Nordindien - 77,1 %. In verschiedenen anderen indischen Untersuchungen lag die Häufigkeit zwischen 50 und 97 % (VAISHNAVA et al. 1960, POTTI et al. 1971). Diese Zahlen entsprechen etwa der Karditishäufigkeit in den westlichen Ländern vor drei Jahrzehnten (zitiert bei MAHAJAN).

Es ist auffällig, daß von verschiedenen Autoren oft sehr unterschiedliche Angaben über die Karditishäufigkeit gemacht werden, was mit den verschiedenen Auffassungen über die Definition der Karditis zusammenhängt. WENDLER sieht im Gegensatz zu anderen Autoren, bei denen eine relativ hohe Karditisrate beschrieben ist, eine alleinige EKG-Veränderung nicht als Zeichen einer Karditis an und kommt so auf einen prozentualen Anteil von nur 27,8 %, der sich unter Einschluß der EKG-Veränderungen auf 60 % erhöht hätte (1956 - 1965). Auch andere Autoren stellen auf diese Weise ihre Karditisiagnose. FEINSTEIN und Mitarb. stellten eine Häufigkeit von 28 % fest (zitiert bei WENDLER), BROWNELL in New York 43 %, FINDLAY fand in Toronto im Zeitraum 1937 - 1940 in 46 % und im Zeitraum 1957 - 1960 in 44 % eine Karditis.

Bei Erwachsenen tritt die Karditis wesentlich seltener auf als bei Kindern (GORDIS). ANSCHÜTZ beschreibt eine Abnahme der Häufigkeit mit steigendem Lebensalter. WENDLER beobachtete in der Gruppe der 2 - 7-jährigen Kinder eine Karditis in 47,1 %, in der Gruppe der 8 - 13-jährigen Kinder nur in 21,2 % der Fälle.

In der Geschlechtsverteilung ist insgesamt eine leichte Mädchenwendigkeit festzustellen, die allerdings nicht bedeutend ist und nur von wenigen Autoren angeführt wird. FINDLAY beschreibt für die Zeit 1957 - 1960 das Verhältnis männlich : weiblich mit 41 % : 59 %, im Zeitraum 1937 - 1940 war es 49 % : 51 % gewesen. PERRY stellte fest, daß in England und Wales die Mortalität an einem Mitralklappenschaden bei der weiblichen Bevölkerung höher ist als bei der männlichen, daß es sich allerdings bei der Mortalität, die durch einen Aorten-

klappenschaden hervorgerufen wird, umgekehrt verhält (zitiert bei ACHESON). In einer kooperativen Studie in England und den USA stellte sich heraus, daß bei den mildereren Verlaufsformen der Herzkrankheit Herzgeräusche öfter bei weiblichen als bei männlichen Personen zu hören waren, daß aber bei den schwerwiegenderen Verlaufsformen und in den Mortalitätsraten beide Geschlechter in gleicher Anzahl vertreten waren. Die Mortalität ist im allgemeinen durch die mildere Verlaufsform der Karditis zurückgegangen. Während die frühe Mortalität der Karditispatienten in Toronto in den Jahren 1937 - 1940 noch bei 15 % lag, starben in den Jahren 1957 - 1960 nur noch 2 % (FINDLAY). WENDLER beschreibt in den Jahren 1956 - 1965 beim ersten Krankheitsschub keinen letalen Ausgang. In Nordindien beträgt die Sterbensrate nach den letzten Untersuchungen MAHAJANS 2,6 %.

Die wichtigsten Kriterien, von denen das Auftreten der Karditis abhängig ist, sind der Therapiebeginn und die Rezidivhäufigkeit. OPPERMANN stellte bei den Patienten, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Ausbruch des rheumatischen Fiebers zur Behandlung kamen, in 59,2 % bei denjenigen, die später behandelt wurden, in 80,1 % eine Karditis fest. Auch WENDLER kam zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Therapiebeginn in der ersten Krankheitswoche waren es 18,2 %, bei verzögertem Therapiebeginn waren es 34,6 % Patienten mit einer Karditis. Außerdem nahm mit Verzögerung der Behandlung die Schwere der Herzerkrankung zu. Eine Herzinsuffizienz oder Perikarditis entwickelten bei Therapiebeginn in der ersten Woche 3,7 %, in der zweiten Woche 10,7 %, zu einem späteren Zeitpunkt 28,3 % der Patienten (WENDLER). In der kooperativen Studie von England und USA traten bei einer Therapie innerhalb der ersten 6 Wochen 2 % Todesfälle auf; wurde die Behandlung aber erst nach diesem Zeitpunkt begonnen, betrug die Mortalität 10 %.

Mit steigender Anzahl der Rezidive nimmt auch die Karditishäufigkeit zu.

KÖTTGEN und CALLENSSEE berichten 77,4 % Karditis beim ersten rheumatischen Fieber-Schub, 85,5 % beim ersten Rezidiv und 90,4 % bei mehreren Rezidiven (zitiert bei OPPERMANN). OPPERMANN fand mit 86,9 % bei Rezidiven die höchste Herzbeteiligung. In Untersuchungen FINDLAYS waren es 1937 - 1940 bei Rezidiven 72 % Patienten mit Karditis (im Vergleich 46 % bei der Erstattacke) und 1957 - 1960 66 % (vergleichsweise 44 %). Auch die Mortalität nimmt mit steigender Rezidivzahl zu. In Bristol (Zeitraum 1939 - 1962) starben an den Folgen einer Karditis nach einer Erstattacke 4 % der Patienten, nach dem ersten Rezidiv 12 %, nach dem zweiten Rezidiv 16 % und nach dem dritten Rezidiv sogar 32 % (PERRY).

Die Karditis tritt heute hauptsächlich als Endomyokarditis auf. Die Pankarditis ist selten geworden, JÜNGST fand sie innerhalb von 10 Jahren nur noch in zwei Fällen. In den Untersuchungen WENDLERS ist die Häufigkeit der Pankarditis zwar nicht sehr stark zurückgegangen - 1947 - 1959 betrug sie 7,1 %, 1956 - 1965 6,8 % - aber die Letalität ist von 50 % auf 0 gesunken.

Die Perikarditis wird 1956 von FRIEDBERG als die häufigste und charakteristischste rheumatische Herzauffektion beschrieben, heute ist die Häufigkeit stark zurückgegangen. WENDLER fand bei 24,3 % seiner Patienten mit einer Karditis eine Perikarditis, das sind entsprechend 6,8 % sämtlicher Patienten mit einem rheumatischen Fieber. Ähnliche Zahlen sind von MASSELL und FEINSTEIN angegeben, die bei 6,3 % bzw. 5 % ihrer rheumatischen Fieber-Patienten eine Perikarditis diagnostizierten (1958 bzw. 1964, zitiert bei WENDLER). OPPERMANN beschreibt bei 9 % eine Perikarditis, NESTEROW bei 11,5 % seiner Patienten. Bei MAHAJAN in Nordindien liegt der Perikarditisanteil niedrig, nur in 7 % aller Karditisfälle war sie festzustellen. Dagegen fand SCHANINA im Jahre 1963 in Moskau bei 50,8 % aller primär aufgetretenen Karditiden und bei 27,6 % aller rezidivierenden Karditiden eine Perikarditis, die er hauptsächlich in den ersten Krankheitstagen feststellte (zitiert bei NESTEROW).

Die Diagnostik der Kardiitis

Die vier Hauptsymptome, nach denen eine Kardiitis diagnostiziert werden kann, sind erstens signifikante Herzgeräusche, zweitens eine signifikante Herzvergrößerung, drittens eine Perikarditis, viertens eine Herzinsuffizienz. Bei Vorhandensein eines dieser Symptome ist die Diagnose Kardiitis sicher zu stellen (WENDLER). Einige Autoren fügen als 5. Punkt noch EKG-Veränderungen hinzu (zitiert bei NESTEROW).

1. Herzgeräusche: WENDLER fand bei allen seinen Patienten mit einer Kardiitis signifikante Herzgeräusche, und zwar zu 77,8 % an den Mitralklappen, zu 8,3 % an den Aortenklappen und zu 13,9 % an beiden Klappen gleichzeitig. Die günstigste Prognose stellt er für die Mitralinsuffizienz, die in 2/3 der Fälle in kurzer Zeit wieder ausheilte. DAVIS hörte bei 75 % der Kinder mit einer Kardiitis in der ersten Krankheitswoche ein Geräusch. Bei 7 % trat ein Geräusch erst in der zweiten Woche auf, bei 4 % zwischen der zweiten und vierten Woche, bei 7 % innerhalb der ersten 3 Monate und bei weiteren 7 % nach dieser Zeit. Mitralklappengeräusche hörte er dreimal häufiger als Aortenklappengeräusche (1974). MAHAJAN stellte bei 83,5 % seiner Kardiitispatienten Geräusche fest, dabei waren die Mitralklappen sechsmal öfter betroffen als andere Klappen.

2. Herzvergrößerung: WENDLER gibt bei 45,9 % seiner Kardiitispatienten eine signifikante Herzvergrößerung an. Diese Zahl entspricht anderen Untersuchungen: KÜTTGER und CALLENSSEE beschreiben eine Herzvergrößerung in 43 %, in einer amerikanischen Gemeinschaftsuntersuchung waren es 53,8 %, TRAUT liegt mit 22,2 % etwas niedriger (zitiert bei WENDLER). SCHANINA in Moskau machte 1963 ausgedehnte tomographische Untersuchungen und fand dabei bei primär auftretenden

den Karditiden in 30,7 %, bei rezidivierenden Karditiden in 63,5 % eine Herzvergrößerung (zitiert bei NESTEROW). In Schweden erkrankten von 105 Kindern mit rheumatischem Fieber 12 an einer schweren Karditis, die mit Herzvergrößerung und Herzinsuffizienz einherging (EKLUND).

3. Perikarditis: Über die Häufigkeit der Perikarditis siehe oben.

4. Herzinsuffizienz: WENDLER fand eine Herzinsuffizienz bei 8,3 % seiner Patienten mit einem rheumatischen Fieber, bzw. bei 29,7 % der Patienten mit einer Karditis. In dieser Größenordnung bewegen sich auch die Zahlen von MASSELL, der bei 7,9 % aller Patienten, bzw. bei 25 % der Patienten mit Karditis, eine Herzinsuffizienz feststellte. MARKOWITZ und KUTTNER beschreiben eine Herzinsuffizienz bei 2 - 10 % der primär auftretenden Karditiden. KIRCHHOFF u. Mitarb. stellten sie, unter Einschluß der Rezidive, bei 30 % der Fälle fest (zitiert bei WENDLER).

EKG-Veränderungen

Wie oben schon erwähnt, gehen die Ansichten darüber, ob alleinige EKG-Veränderungen ohne weitere Symptome als Anzeichen einer Karditis anzusehen sind oder nicht, auseinander. CLARKE und KEITH fanden in ihren Untersuchungen 1972 in 84 % P-Q-Veränderungen im EKG, zu gleichen Anteilen bei Patienten mit Karditis und bei Patienten ohne Karditis. Sie halten die EKG-Veränderungen in jedem Fall für ein wichtiges diagnostisches Anzeichen für ein rheumatisches Fieber, zumal Untersuchungen an einem Kollektiv von Patienten mit kongenitalen Herzfehlern und Herzfehlern, die durch Diphtherie entstanden waren, nur äußerst selten P-Q-Veränderungen ergaben. Die Autoren lassen aber offen, ob diese Veränderungen auch für eine Karditis symptomatisch sind, da

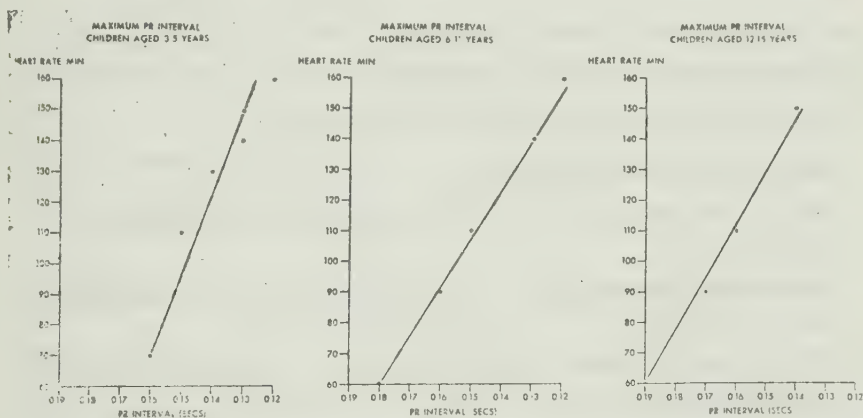
die Ursachen solcher Veränderungen noch nicht geklärt sind. Aus diesem Grunde sollten auch nach JÜNGST die EKG-Veränderungen nicht ohne weiteres als Minimalkriterium einer Karditis abgelehnt werden. Andererseits weist DAVIS darauf hin, daß das EKG nicht besonders hilfreich ist, da man den Schweregrad und den Verlauf der Erkrankung nicht aus ihm ablesen kann. Außerdem stellte er fest, daß alle Patienten mit einem abnormalen EKG, aber ohne weitere Symptome einer Karditis ohne bleibende Schäden wieder vollständig gesund wurden. Auch LORENZ sieht alleinige flüchtige EKG-Veränderungen nicht ohne weiteres als Symptom einer Myokarditis an (1970 (2)).

Die wichtigsten Veränderungen im EKG sind Störungen der AV-Überleitung und der Erregungsrückbildung. ZUCKERMANN hält die P-Q-Verlängerung für ein Kardinalzeichen der Herzbeteiligung, er fand sie in über 70 %. Noch häufiger stellte er eine ST-Senkung fest (zitiert bei OPPERMANN). In den Untersuchungen OPPERMANNs zeigte das EKG in 67 % eine P-Q-Verlängerung und in 70 % eine ST und QT-Veränderung. Andere Autoren fanden die P-Q-Verlängerungen weniger häufig. WENDLER stellte sie in 32,8 % aller Fälle fest, davon bei 22,8 % der Patienten mit einer Karditis, bei 36,5 % der Patienten ohne Karditis. FEINSTEIN et al. kamen zu Ergebnissen der gleichen Größenordnung. Außerdem fand WENDLER ST-T-Veränderungen in 28,1 %. SITAJ beschreibt eine P-Q-Verlängerung nur in 5 % (1970), CRISTAL fand sie in 20 %. STOERMER erklärt die geringe Häufigkeit der P-Q-Veränderungen so, daß sie sehr flüchtig auftreten und manchmal nur durch Serien-EKGs zu erfassen sind, und daß sie meist nur in den ersten zwei Wochen der Erkrankung auftreten. Daher fand er sie selbst auch nur in 20 %, denn nur ein viertel seiner Patienten kamen in den ersten vierzehn Tagen der Erkrankung zur stationären Aufnahme. ANSCHÜTZ stellte insgesamt in 67 % EKG-Veränderungen fest, 10 % waren P-Q-Verlängerungen und 30 % ST-T-Veränderungen.

Von CLARKE und KEITH wird eine gute Methode zur Diagnose der Überleitungs-

störung beschrieben, der PR-Index. Der PR-Index ist das Verhältnis von dem aktuell gemessenen PR-Intervall zu dem maximalen PR-Intervall, das gerade noch als Normwert angesehen werden kann. Dieses maximale PR-Intervall kann in Tabellen abgelesen werden, die nach Alter und Herzfrequenz eingeteilt sind. Ein PR-Index von über 1 bedeutet eine abnorme PR-Verlängerung. In ihren eigenen Untersuchungen fanden CLARKE und KEITH bei 75 % ihrer Patienten im akuten Stadium des rheumatischen Fiebers einen PR-Index über 1. Bis auf einige wenige Ausnahmefälle (3 %) sank der PR-Index nach der akuten Krankheitsphase wieder auf einen Wert unter 1 ab. Bei einigen Patienten stieg der Index zwar nicht über 1 an, wurde aber relativ größer im Verhältnis zum normalen Index dieser Patienten (0,14 oder höher).

Abb. 5 Maximale normale PR-Intervalle nach Herzfrequenz und Alter (CLARKE und KEITH)



Von einigen Autoren (OPPERMANN, CLARKE und KEITH, CRISTAL et al., MARKOWITZ) wurden auch schwerwiegendere Überleitungsstörungen, wie ein Herzblock 2. Grades, totaler Herzblock und AV-Dissoziation, beobachtet, allerdings nur in seltenen Fällen. Die Ursache für die Überleitungsstörungen ist noch nicht genau bekannt.

Es wird ein erhöhter Vagotonus diskutiert, da man durch Atropingabe die PQ-Zeit verkürzen konnte (CLARKE und KEITH, MARKOWITZ).

Zusammenfassend zur EKG-Diagnostik kann man sagen, daß EKG-Veränderungen, insbesondere eine PQ-Verlängerung, für das rheumatische Fieber ein spezifisches Kriterium sind. Bei frühzeitigen, häufigen und sorgfältigen EKG-Untersuchungen sind Überleitungsstörungen bei einem Großteil der Patienten festzustellen. Auch wenn sie nichts über den Schweregrad und den Verlauf der Krankheit aussagen, und auch wenn sich die Patienten mit alleinigen EKG-Veränderungen wieder vollständig erholen, sollte man die Möglichkeit einer Karditis bei einer flüchtigen EKG-Veränderung ohne weitere Symptome unbedingt im Auge behalten.

Röntgenbefunde bei der akuten Karditis

MUNK und ROSENBERGER führten bei Kindern mit rheumatischem Fieber in Israel Röntgenuntersuchungen des Herzens durch. Dabei teilten sie ihre Patienten je nach Grad der Herzvergrößerung in vier Gruppen ein:

1. keine Vergrößerung feststellbar;
2. Leichte Vergrößerung, die Ventrikel sind gut voneinander abzugrenzen (Grad 1);
3. Mittelmäßige Vergrößerung, die Ventrikel sind schwer voneinander abzugrenzen (Grad 2);
4. Hochgradige Vergrößerung, die Ventrikel sind nicht voneinander abzugrenzen (Grad 3).

Folgende Ergebnisse ergaben sich in den einzelnen Gruppen:

In Gruppe 1 befanden sich 54 % aller Patienten mit einer Karditis. 25 % dieser Patienten aus Gruppe 1 bekamen einen Mitralklappenschaden. In Gruppe 2 waren 27 % der Karditispatienten, von denen 33 % einen Klappenschaden be-

kamen. In Gruppe 3 befanden sich 15 % der Karditispatienten, 60 % von diesen erkrankten an einem Klappenschaden. 6 % der Karditispatienten schließlich waren in Gruppe 4, sie hatten alle eine äußerst schlechte Prognose.

Auf Grund dieser Ergebnisse muß man feststellen, daß die Röntgenuntersuchung nur dann eine wertvolle diagnostische Hilfe darstellt, wenn eine Vergrößerung des Herzens sicher festzustellen ist. Auf der anderen Seite sagt das Röntgenbild nichts aus, wenn keine Herzvergrößerung sichtbar ist, da auch bei diesen Patienten eine schwerwiegende Karditis vorliegen kann, die zu einem Klappenschaden führt (Patienten der Gruppe 1 und 2). Daher ist die Röntgenuntersuchung als Routineuntersuchung zur Diagnostik der Karditis nicht geeignet, da man gerade die zweifelhaften und schwer zu beurteilenden Fälle durch das Röntgenbild auf keinen Fall sichern kann.

Subjektive Symptome einer Karditis

In den Untersuchungen NESTEROWs gaben von den Patienten mit einer erstmals auftretenden Karditis 48,7 % Herzschmerzen, 46,1 % Palpitation, 25,2 % Dyspnoe und 66,3 % Temperaturerhöhung an. Bei den Patienten rezidivierender Karditis waren es entsprechend 80 %, 51 %, 96 % und 56,9 %.

Labordiagnostik

Enzymuntersuchungen

^a Zwei Enzyme sind zur Aktivitätsdiagnostik des rheumatischen Fiebers und der Karditis von mehreren Autoren untersucht worden, die SGOT und die LDH. GAMAL u. Mitarb. untersuchten beide Enzyme an Patienten mit einem rheumatischen Fieber mit und ohne Karditis, weiter an Patienten mit inaktiver chronisch rheumatischer Herzkrankheit, sowohl in kompensierten als auch in dekompen-
sierten Fällen, und schließlich an Patienten mit Herzfehlern nicht rheumatischer

Ätiologie. Eine Erhöhung beider Enzyme fand er nur bei den Patienten mit einem akuten rheumatischen Fieber, nicht in den anderen Gruppen. Die LDH war in den Fällen ohne Karditis erhöht bis auf maximal 640 U/ml, in den Fällen mit Karditis lag sie im Bereich von 700 - 1.320 U/ml. GAMAL hält auf Grund dieser Untersuchungen eine Erhöhung der LDH ab 700 U/ml für ein sicheres Zeichen einer akuten rheumatischen Karditis. Die SGOT war bei den Patienten mit rheumatischem Fieber zwar auch signifikant erhöht, aber es ergab sich kein Unterschied zwischen den Fällen mit und denen ohne Karditis. Daher ist diese Untersuchung für die Karditisdiagnose nicht geeignet. Die Höhe der LDH-Werte steht in einem direkten Zusammenhang mit der Schwere der Karditis. Von Inaktivität der Krankheit kann man erst dann reden, wenn beide Enzyme wieder Normwerte erreicht haben (zitiert bei MEGAHED). - Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse der Untersuchungen MILTENYIS et al., die bei den Patienten ohne Karditis normale LDH- und LDH1-Werte und bei denen mit Karditis nur vereinzelte und uncharakteristische Erhöhungen feststellten, so daß sie deshalb die LDH-Bestimmung nicht als geeignete Methode zur Karditisdiagnostik ansehen. Die Autoren halten die Ergebnisse GAMALS nicht für voll aussagekräftig, da bei ihm die näheren klinischen Angaben fehlen und bei 13 Karditisfällen nur dreimal eine EKG-Veränderung bestand.

SOWINSKA untersuchte das Verhalten der SGPT, der SGOT und der ALD (1 - 6 - Diphosphofructaldolase) im Verlauf der rheumatischen Karditis. Bei der Mehrzahl der untersuchten Kinder (65 %) ließ sich eine Erhöhung der SGOT feststellen, der durchschnittliche Wert der Aktivitätssteigerung betrug 37,9 U/ml. Ihre Erhöhung bestand länger als die der Blutsenkung und die Veränderungen im Proteinogramm. Allerdings muß man dabei berücksichtigen, daß Glukokortikoide und Salicylate eine Aktivitätssteigerung verursachen. Ein Anstieg der Ald-Aktivität wurde in 80 % der Fälle beobachtet. Sie zeigte das

gleiche Verhalten wie die BSG, so daß diese Untersuchung für die Aktivitätsbeurteilung der Karditis in gewissem Maße wertvoll ist. Bei 22,5 % der Kinder war ein leichter Anstieg der SGPT zu verzeichnen, ihr kommt aber keine große Bedeutung zu.

Eine Erhöhung der CPK kommt bei einer Myokarditis und einer Perikarditis nie vor (STERZ).

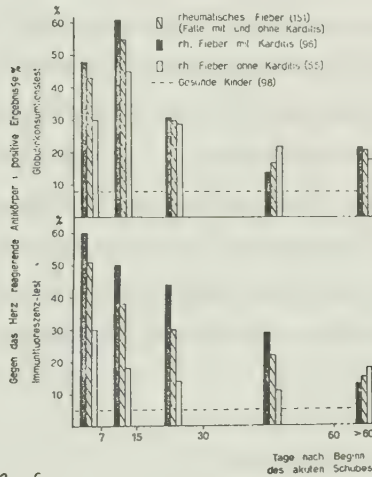
Weitere Laboruntersuchungen zur Aktivität der rheumatischen Karditis sind die Akute-Phase-Reaktionen, die ja auch zur Aktivitätsbeurteilung des rheumatischen Fiebers allgemein bestimmt werden und die im Kapitel Diagnostik schon beschrieben sind.

Der Antihumanoglobulinkonsumptionstest (AHGKT)

Diese serologische Untersuchung zur Karditisdiagnose beruht auf der Tatsache, daß beim rheumatischen Fieber und anderen rheumatischen Erkrankungen im Serum Antikörper gegen Herzgewebe gefunden wurden. Man stellt sich die Entstehung solcher Antikörper so vor, daß die Herzmuskelzelle durch Streptokokkenantigen zum Umbau und Zerfall veranlaßt wird. Das Substrat aus Herzmuskelzellen und Streptokokkenantigen wirkt auf den Organismus wiederum wie ein Antigen und regt ihn zur Antikörperbildung an. Der gebildete Antikörper ist also einerseits gegen die körpereigenen Zellen, andererseits gegen das Streptokokkenantigen gerichtet. Zum Nachweis dieser Antikörper steht der AHGKT nach STEFFEN zur Verfügung: Man inkubiert Patientenserum und Kontrollserum mit homologem Herzgewebe. Dann fügt man Coombsserum hinzu, welches einen Antikörper gegen Human-Gammaglobulin besitzt. Vorher wurde der Antikörpertiter dieses Coombsserums bestimmt. Wenn jetzt das Herzgewebe Gewebsautoantikörper des Patientens erums an sich gebunden hat, dann binden die Gammaglobuline dieser Autoanti-

körper den Antikörper des Coombsserums an sich. Bei einem positiven Ausfall des Testes muß also der Antikörpertiter des Coombsserums sinken, da die freien Antikörper zum Teil von den Gewebsantikörpern gebunden sind (zitiert bei RAUE). - Dieser Test wird heute als spezifische Methode zur Diagnostik rheumatischer Herzerkrankungen von vielen Autoren durchgeführt. STEFFEN (1957) und TRENCHMAN (1966) sahen den Antikörpernachweis als positiv an, wenn sich der Titer um $1 \frac{1}{2}$ Titerstufen erniedrigte, und konnten auf diese Weise bei 85 % bzw. bei 84 % ihrer Patienten Antikörper nachweisen (zitiert bei HEIDESCHMANN 1963). FELSCH hält den Test erst dann für positiv, wenn ein Titerabfall von mindestens 2 Stufen nachzuweisen ist, da er in seinen Untersuchungen viele Titererniedrigungen bei Patienten, die nicht an einer rheumatischen Herzerkrankung litten, fand. Diese Erniedrigungen waren jedoch immer geringer als 2 Stufen. FELSCH fand den Test bei 74 % der Patienten mit einer akuten Karditis positiv, der Titerabfall bewegte sich hierbei zwischen 2 und 5 Stufen. Insgesamt beobachtete er eine Korrelation zwischen dem Autoantikörpergehalt und dem Aktivitätsgrad der Erkrankung, einer Differenzierung in einzelne Aktivitätsgrade kommt allerdings keine Bedeutung zu, da in den einzelnen Fällen sehr große Unterschiede bestanden. Auch SEIFERT sieht einen Titerabfall von 2 Stufen als das Mindestmaß an und erhielt so bei 68 % seiner Patienten ein positives Ergebnis (zitiert bei HEIDESCHMANN 1963). BURGIO et al. fanden den AHGKT bei einer Kontrollgruppe gesunder Patienten in 9 % positiv, bei Patienten mit nicht-rheumatischen Krankheiten in 23 % und bei Patienten mit rheumatischem Fieber in 81,4 %. Er wurde in den meisten Fällen nach zwei Monaten wieder negativ, und es bestand eine gewisse Korrelation zum ASO-Titer und zur BSG (1966). In Untersuchungen von 1969 fanden BURGIO und VACCARO Positivitätsunterschiede bei Patienten mit einer Karditis und bei Patienten ohne eine Karditis (siehe Abb.):

Abb. 6 Gegen das Herzgewebe reagierende Antikörper im Verlauf des rheumatischen Fiebers im Kindesalter. Prozentwerte der positiven Ergebnisse bei der Prüfung von 151 Seren durch die Anwendung des AHCKT und des indirekten Immunofluoreszenztestes (BURGIO u. VACCARO, 1969).



Eine andere Methode zum Nachweis von antimyokardialen Serumfaktoren ist die indirekte Immunofluoreszenzmethode, die in ihrer Durchführung wesentlich aufwendiger ist. TAGG und MCGIVEN fanden sie bei 84 % ihrer Patienten mit einem rheumatischen Fieber als positiv, auch bei Patienten mit unkomplizierten Streptokokkeninfekten ergab sich in 76 % der Fälle ein positives Ergebnis, allerdings waren die Titer beim rheumatischen Fieber signifikant höher. ZITMAN und BOSMANSKY erhielten nur bei 43,24 % ihrer Fälle mit rheumatischem Fieber ein positives Ergebnis. Obwohl die Titer beim rheumatischen Fieber am meisten erhöht waren – beim LED waren Titererhöhungen nur in 20 % und bei der rheumatoïden Arthritis in 18,51 % nachweisbar – halten die Autoren den Nachweis der antimyokardialen Faktoren nicht für spezifisch. Bei KAPLAN war der Immunofluoreszenztest in 77,4 % positiv, bei HESS, FINK, TARANTA und ZIFF in 41,5 %

(zitiert bei ZITMAN). - GAUL u. Mitarb. untersuchten die antimyokardialen Faktoren nach beiden Methoden, sowohl nach dem AHGKT als auch nach der indirekten Immunofluoreszenzmethode, und fanden in ihren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede, so daß sie beide Methoden als gleichwertig ansehen. Außerdem inkubierten sie das Patientenserum sowohl mit menschlichem Herzgewebe als auch mit Herzgewebe von Affen und fanden auch hier in den Ergebnissen keine bedeutenden Unterschiede. Mit Affenherzgewebe ist der Test wesentlich leichter durchführbar.

Der Nachweis der antimyokardialen Faktoren ist zum Nachweis der Organmanifestation und zum frühen Nachweis der Karditis ein wichtiges Hilfsmittel. Insbesondere können auf diese Weise subklinisch verlaufende Fälle, die ansonsten keine weiteren Anzeichen für eine Karditis liefern, erfaßt werden.

Die chronisch rheumatische Herzkrankheit (RHK) als Folge des rheumatischen Fiebers

Allgemein kann man einen Rückgang der Häufigkeit und einen leichteren Verlauf bei der RHK feststellen.

Etwa bei der Hälfte der rheumatischen Herzkrankheiten ist ein früheres rheumatisches Fieber bekannt. VENDSBORG stellte fest, daß ein Rückgang der RHK nur in der Gruppe von Patienten, die ein rheumatisches Fieber durchgemacht hatten, zu verzeichnen war, und zwar von 57 % auf 46 %, dagegen blieb die Zahl der Patienten mit RHK ohne ein rheumatisches Fieber in der Anamnese unverändert (1953 - 1964). Auch DAVIS in Israel (1974) und EKELUND in Schweden stellten fest, daß die RHK mit einem rheumatischen Fieber in der Anamnese seltener wird. Es gibt hierfür zwei Erklärungen: Entweder hat die Zahl der subklinischen rheumatischen Infektion zugenommen, so daß ein rheumatisches Fieber nicht erkannt und behandelt wurde, oder in den Untersuchungen sind Fälle nicht-rheumatischer Ätiologie eingeschlossen (VENDSBORG). Da das klinische Bild des rheumatischen Fiebers in letzter Zeit wesentlich unauffälliger geworden ist, und eine Karditis durchaus ohne schwerwiegende Krankheitsanzeichen verlaufen kann, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß die gleichbleibend hohe Anzahl der RHK ohne Anamnese eines rheumatischen Fiebers auf ein Ansteigen der subklinischen rheumatischen Infektion zurückzuführen ist.

Die Angaben darüber, wieviele der Patienten mit einem rheumatischen Fieber eine RHK entwickeln, sind bei den einzelnen Autoren unterschiedlich. Nicht immer ist die Periode, in der die Patienten nach der akuten Erkrankung weiter beobachtet werden, lang genug, um alle Fälle einer RHK zu erfassen. Auch können nicht immer alle Patienten ausreichend weiterbeobachtet werden.

WENDLER beschreibt nach dem ersten Schub eines rheumatischen Fiebers in 15,8 % der Fälle das Auftreten von Herzklappenfehlern. Nach EKELUND, Schweden, ent-

wickeln 1/3 der Patienten eine RHK. Da aber nur die Hälfte der Patienten mit einer RHK in der Anamnese ein rheumatisches Fieber hat, schätzt EKELUND, daß die Häufigkeit der RHK insgesamt 20 - 30 Jahre nach dem Untersuchungszeitraum 1952 - 1960 0,3/10.000 Einwohner sein wird, 20 - 30 Jahre nach dem Untersuchungszeitraum von 1957 - 1961 nur noch 0,08/10.000 Einwohner. Die von HALL vorausgesagte Häufigkeit der RHK beträgt für den Zeitraum von 1955 - 1959 1,8, für 1960 - 1964 1,0, für 1970 - 1974 0,9 und für 1975 - 1979 0,5, wieder jeweils auf 10.000 Einwohner bezogen (zitiert bei EKELUND). Von BROWNELL wurden Kinder, die in der Zeit von 1963 - 1965 an einem rheumatischen Fieber erkrankt waren, bis zum Jahre 1970 weiter beobachtet. Am Ende dieser Zeit hatten 27 % eine RHK entwickelt. Nach MAYER ist in den Jahren 1951 - 1958 das Auftreten der RHK von 40 % auf 20 % gesunken (zitiert bei BESTERMAN). Während in Warschau im Zeitraum 1951 - 1953 noch 2/5 aller rheumatischen Fieber-Patienten eine RHK entwickelten, waren es im Zeitraum 1960 - 1962 nur noch 1/10 der Patienten (BALUKIEWICZ). SITAJ in der Tschechoslowakei untersuchte die Kinder, die in den Jahren 1961 - 1965 ein rheumatisches Fieber hatten, bis 1968 weiter und stellte dabei bei 2,8 % eine sichere Diagnose, bei weiteren 3 % eine wahrscheinliche Diagnose einer RHK. Diese Werte sind verglichen mit anderen Untersuchungen sehr niedrig. Das hat seine Ursache laut Verfasser darin, daß alle Fälle mit einem rheumatischen Fieber eingeschlossen sind, auch die sehr leicht verlaufenden, im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, in denen meist nur schwerwiegender verlaufende Fälle ausgesucht sind. Außerdem ist der Zeitraum von 3 - 7 Jahren für eine endgültige Beurteilung zu kurz (1970).

Das Verhältnis der Anzahl der rheumatischen Herzerkrankungen zu der Zahl der anderen Herzkrankheiten in den einzelnen Ländern entspricht etwa der allgemeinen Häufigkeit des rheumatischen Fiebers. In Schweden beträgt das Verhältnis angeborene Herzkrankheit zu RHK = 100 : 1 (EKELUND), in Pakistan fand ABBASI

gleichviel angeborene wie rheumatische Herzkrankheiten. Bei MORTON sind für San Luis Valley doppelt so viele angeborene wie rheumatische Herzfehler angegeben. 1941 waren in den USA 60 % aller Herzgeräusche rheumatischer Genese, 1963 waren es 18 % (RUDUSKY, zitiert bei BESTERMAN). 1962 waren in Indien 39 % aller Herzkrankheiten rheumatisch (PADMAVATI), im Irak waren es im Jahre 1964 48 % (DARLUJI et al.) (zitiert bei AL-BAHRANI).

Tabelle 5 : Eine Zusammenstellung der Häufigkeit der RHK in einigen Ländern, jeweils bezogen auf 1.000 Einwohner.

Land	Jahr	Autoren	Anzahl / 1.000 Einw.
London	1937		7,7
Schweden	1961	HALL	1,5
Schottland	1967		0,95
Michigan	1965	SMITH et al.	0,7
USA	1967	STAMLER	5,7
San Luis Valley (Colorado)	1965	MORTON	3,7
Denver	1967	MORTON et al.	1,7
Toronto	1948		1,6
Toronto	1960		0,6
Osaka	1965 - 1967	TAKASHIMA et al.	0,8
Israel	1920 - 1934	DAVIS	4,5
	1948 - 1950	DAVIS	1,5
Pakistan	1966	ABBASI	1,8
Barbados	1970	HASSELL	1,0

Die Häufigkeit der RHK ist genau wie das Auftreten des rheumatischen Fiebers stark abhängig von sozialökonomischen Verhältnissen. TAKASHINA et al. fanden die RHK am meisten im sozial niedersten und ärmsten Bezirk von Osaka. In den armen Familien hatten 44,5 % der schweren und 20 % der leichteren Fälle eine ungünstige Prognose, dagegen war die Prognose in den sozial besser gestellten Familien in 32 % der schweren und nur 2,1 % der leichteren Fälle ungünstig. Auch das Lebensalter, in dem die Patienten an einem rheumatischen Fieber erkranken, ist für die Entwicklung einer RHK von Bedeutung. OTTO stellte fest, daß 62 % seiner erwachsenen Patienten, aber nur 32 % der Kinder eine RHK entwickelten, was damit zusammenhängen kann, daß der Krankheitsverlauf bei Kindern akuter ist, und somit ein rheumatisches Fieber schneller erkannt und behandelt werden kann.

Die Prognose für die rheumatisch bedingten Herzklappenfehler ist sehr gut, wenn im akuten Stadium des rheumatischen Fiebers keine Karditis aufgetreten ist (ANSCHÜTZ). Auch andere Autoren stellen fest, daß Patienten, die während des akuten Schubes eines rheumatischen Fiebers keine signifikante Herzbe- teiligung aufweisen, später nicht an einem Herzklappenfehler erkranken, voraus- gesetzt, daß sie keine Rezidive erleiden (TARANTA et al., FEINSTEIN et al., KAMARAS und CSÜRÖS, zitiert bei WENDLER). Das Auftreten einer RHK ist also direkt vom Auftreten und vom Schweregrad der akuten Karditis und damit vom rechtzeitigen Therapiebeginn und von der Rezidivnäufigkeit abhängig. Hierzu liegen von einer Studie, die gemeinsam von England und den USA veranstaltet wurde, interessante Ergebnisse vor. Patienten, die in den Jahren 1951/1952 an rheumatischem Fieber erkrankt waren, wurden 10 Jahre später auf eine RHK hin untersucht. In der Gruppe der Patienten, die während des rheumatischen Fiebers keine Karditis hatten, wurde nur in 5 % eine RHK gefunden, und kein Patient war gestorben. Von den Patienten, die während des rheumatischen Fiebers ein systolisches Spitzengeräusch vom Grade I hatten, starb auch keiner,

und 30 % entwickelten eine RHK.

In der Gruppe der Patienten mit einem systolischen Spitzengeräusch vom Grad II oder III waren 2 von 68 Patienten gestorben und bei 26 % war eine RHK festzustellen. Von den 49 Patienten mit einem systolischen und diastolischen Spitzengeräusch starben drei und 37 % entwickelten eine RHK. Die Prognose der Patienten mit einem diastolischen Geräusch an der Herzbasis plus anderen Geräuschen war schlecht, 45 % wurden von einer RHK betroffen. Am ungünstigsten ist die Prognose für die Patienten, die während des rheumatischen Fiebers an einer Herzinsuffizienz oder Perikarditis erkrankten. Nur $\frac{1}{3}$ von ihnen hatte sich ohne bleibenden Herzschaden wieder erholt.

Therapie des rheumatischen Fiebers

Die Therapie des rheumatischen Fiebers stützt sich nach SEIDEL auf folgende Punkte (1968):

1. Die medikamentöse Behandlung

- a) Die Bekämpfung des A-Streptokokkeninfektes
- b) Die Behandlung der entzündlichen mesenchymalen Gewebsreaktion
- c) Die medikamentöse Langzeitbehandlung zur Vermeidung von Rezidiven

2. Die klinische Behandlung

- a) Bettruhe

Die Bekämpfung der A-Streptokokkeninfektion

Das Mittel der Wahl ist Penicillin, das nach BEHREND so dosiert sein soll, daß eine wirksame Blutserumkonzentration von mehr als 0,03 E/ml über mindestens 10 Tage aufrechterhalten wird. BEHREND schlägt vor, den Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden, in den ersten 10 - 14 Tagen 2mal 400.000 E Procain Penicillin G / die i.m. zu geben und danach die Behandlung oral weiterzuführen (1967 (1)). Allgemein hat sich die Empfehlung von STOLLERMAN durchgesetzt, 1,2 Mill. E Penicillin / die i.m. über 10 Tage zu verabreichen (zitiert bei GRASER). SEIDEL (1968) und KÖLLE (1967 (2)) schlagen täglich 1 Mill. E Penicillin vor. Die parenterale Gabe des Antibiotikums ist für einen rasch ansteigenden hohen Plasmaspiegel der oralen Verabreichung vorzuziehen (KÖLLE, 1967 (2)), außerdem ist bei den einzelnen Patienten die Resorptionsrate verschieden hoch, so daß man die Serumkonzentration bei oraler Gabe nicht genau unter Kontrolle hat. Sollte allerdings die parenterale Gabe nicht möglich sein, sei es durch Unverträglichkeit der Injektionen oder sei es, daß der Patient nicht stationär liegt, dann muß nach BEHREND die orale Dosis mindestens 4-mal 400.000 E / die betragen, um einen ausreichenden Blutspiegel zu gewährleisten. Man kann auch Depotpenicilline,

wie Megacillin alle drei Tage oder Tarcocillin alle drei Wochen i.m. spritzen (1967 (1)). Eine Überdosierung von Antibiotika in den ersten Tagen hat keinen Sinn, da dies keinen Einfluß auf den Verlauf und die Prognose der Krankheit hat (SEIDEL, 1968, BEHREND, 1967 (1), MARKOWITZ (1970 (2)).

Die Behandlung der rheumatisch-entzündlichen mesenchymalen Gewebsreaktion

1. Kortikoide

Eine frühzeitige Kortikoidtherapie bringt nach SEIDEL die schnellste Besserung des Krankheitsbildes und Normalisierung der Laborwerte (1968). GRASER empfiehlt eine Kortikoidgabe bei jedem akuten rheumatischen Fieber und bei jeder Chorea minor, gleichgültig ob eine Herzbeteiligung vorliegt oder nicht. Auch BEHREND beginnt die Behandlung grundsätzlich mit Steroiden, da die Zahl der bleibenden Herzscheiden durch eine frühzeitige Kortikoidgabe geringer bleibt, und da eine Herzbeteiligung oftmals zu Beginn der Krankheit nicht vorausgesehen ist (1967 (1)). MATHIES verordnet den Patienten unter 25 Jahren immer Kortikoide, ferner Patienten aller Altersstufen, die an einem Rezidiv erkrankt sind. Weiterhin sind zahlreiche andere Autoren Befürworter der Kortikoidtherapie (HENCH, DONE u. Mitarb., CZONICZER, DORFMAN u. Mitarb., GILBERT u. Mitarb., KAMARAS u. CSÜRÖS, WILKOCZEWSKI, NESTEROV, SBOROWSKI u. ZYBULINA, WOLOWIK u. Mitarb., KÖTTGEN u. CHRISTMANN, STOEGER, WEINGÄRTNER, WIESENER, SCHMID, KÜSTER, LORENZ). Im Gegensatz hierzu steht die Ansicht von DAVIS, der eine Therapie mit Prednison nur bei hohem Fieber und bei schwerer Kardiitis durchführt (1974). MARKOWITZ lehnt in folgenden Fällen eine Kortikoidtherapie ab: 1. wenn die Diagnose rheumatisches Fieber noch nicht sicher feststeht, da sonst wichtige klinische Krankheitssymptome, die sich noch entwickeln könnten, sofort unterdrückt werden, und somit die endgültige Diagnose nicht mehr möglich ist. 2. Bei einem rheumatischen Fieber, das ohne Kardiitis abläuft, sollte man

die Therapie auf Salicylate beschränken, da die Krankheitsdauer durch Steroide nicht wesentlich mehr verkürzt wird als durch Salicylate. Bei einer Karditis allerdings hält es der Autor für angebracht, Steroide zu verwenden, da diese von den Patienten besser als allzu hohe Dosen von Salicylaten vertragen werden (1970 (2)).

Zu der Frage, ob ein entscheidender Unterschied für das Auftreten von Herzschäden in der Behandlung mit Kortison und der mit Salicylaten vorliegt, wurde in England und Amerika eine kooperative Studie veranstaltet. Die Untersuchungen begannen 1950, es wurden Kinder, die an einem akuten rheumatischen Fieber erkrankt waren, mit verschiedenen Medikamenten behandelt, und zwar eine Gruppe mit ACTH, eine Gruppe mit Kortison und eine Gruppe mit Aspirin. Sie wurden alle nach 1,5 und 10 Jahren wieder untersucht, und es ergab sich zwischen den einzelnen Gruppen kein nennenswerter Unterschied in bezug auf die Herzschäden. Auch FINDLAY und KUTTNER geben weder dem Kortison noch den Salicylaten den Vorzug. Allerdings sind Kortikoide bei einer schweren Karditis eher angezeigt, da sie eine schnelle Besserung der akuten Krankheitssymptome bewirken.

Dosierung: Die Anfangsdosis wird mit 30 - 60 mg Prednison oder Prednisolon/ die (SEIDEL, 1968, BEHREND, 1967 (1), MATHIES) bzw. mit 1 - 2 mg/kg Körpergewicht/ die (KÖLLE, 1967 (2), DAVIS, 1974, GRASER) angegeben. Nach SEIDEL sollte man dann die Dosis im Abstand von 2 - 3 Tagen um jeweils 5 mg reduzieren, bis man eine Erhaltungsdosis von 5 - 10 mg/ die erreicht hat, an der man festhält, bis die humoralen Entzündungszeichen völlig abgeklungen sind. Sollte es während der Prednisontherapie zu einer Verschlechterung der Werte kommen, muß die Dosis erhöht werden (1968). Nach diesem Therapieschema gehen auch andere Autoren vor: BEHREND reduziert die Dosis jeden 3. - 4. Tag um 2,5 mg und verabreicht eine Erhaltungsdosis von 7,5 - 10 mg über 6 Wochen (1967 (1)). Auch MATHIES schlägt eine Kortikoidtherapie über 6 Wochen vor, beim Auftreten von Rebounderscheinungen

oder schweren Verlaufsformen mit anhaltenden Entzündungszeichen allerdings sollte man die Therapie 3 - 4 Monate lang beibehalten. MARKOWITZ schlägt bei mittelschwerer bis schwerer Karditis eine Prednisongabe von 2 mg/kg die über 1 - 2 Wochen vor, danach eine Weiterbehandlung mit Salicylaten (1970 (2)).

PREIS und LAXOVA in der CSSR stellten einen Therapieplan mit einer kurzfristigen, hochdosierten Kortisongabe auf, und zwar gaben sie ihren Patienten an 7 aufeinanderfolgenden Tagen 2,5 - 3 mg Prednison/kg/ die und brachen danach die Behandlung abrupt ab. Als Kontrolle für den Heilungserfolg bestimmten sie die Zahl der Eosinophilen im Differentialblutbild. Wenn diese um 10 % oder mehr absanken, setzten sie die Dosis herab; wenn sie nicht absanken oder zunahmen, erhöhten sie die Prednisonosis. Gleichzeitig wurde den Patienten 10 Tage lang Penicillin verabreicht. Nach 7 Tagen der Behandlung waren 83 % der Patienten frei von klinischen Krankheitssymptomen, hatten wieder ein normales EKG und reine Herztöne. Das gefürchtete Reboundphänomen konnten sie nur in zwei Fällen feststellen, es ging aber auch bei diesen Patienten innerhalb einer Woche zurück. Die Verfasser halten diese Therapie für erfolgreich und gefahrlos, da in der kurzen Zeit der Steroidgabe die oft schwerwiegenden Nebenwirkungen vermieden werden können. Außerdem verkürzt sich der stationäre Aufenthalt für die Patienten erheblich.

Auch WILSON schlägt ein solches therapeutisches Vorgehen vor. Er gab seinen Patienten innerhalb von 7 Tagen 20 mg Prednisolon/kg und mehr, und zwar in der ersten Wochenhälfte 3 mg/kg/ die und in der zweiten Wochenhälfte 2,5 mg/kg/ die. Danach setzte er das Prednisolon abrupt ab. Durch dieses Vorgehen werde die Entzündung vollständiger unterdrückt, und die endokardiale Reparationsphase werde durch das Hormon nicht ungünstig beeinflusst (zitiert bei MATHIES). MATHIES hält diesen Therapieplan nur in frühen Krankheitsstadien bei einer Krankheitsdauer von höchstens 10 Tagen für sinnvoll.

Zur Vermeidung des Rebound-Phänomens und für einen breiteren Wirkungsansatz sollten zusätzlich zur Kortikoidtherapie Phenylbutazon oder Salicylate gegeben werden (KÜLLE, 1967 (2)). BEHREND schlägt 10 - 14 Tage nach Beginn der Kortikosteroidtherapie eine Gabe von 2-mal 200 mg Phenylbutazon oder 3 - 4 g Salicylat/ die vor, das noch 6 - 8 Wochen nach Absetzen des Kortisons weitergegeben werden sollte (1967 (1)). Dieser Ansicht sind die anderen Autoren ebenfalls (SEIDEL, 1968, DAVIS, 1974, MATHIES, LORENZ E., GRASER).

Salicylpräparate

Das bevorzugte Präparat ist Aspirin. Ein wirksamer Blutspiegel ist beim Aspirin mit 30 - 35 mg% erreicht. BEHREND schlägt folgenden Therapieplan für Erwachsene vor: Anfangsdosis = 10 g/ die, nach 3 - 5 Tagen = 8 g/ die, nach 3 Wochen = 6 g/ die, nach 6 - 8 Wochen = 3 - 4 g/ die, die man dann noch für 4 - 6 Wochen weitergibt, falls kein entzündlicher rheumatischer Prozeß mehr vorliegt. Bei Kindern sind die Dosen je nach Alter entsprechend niedriger zu verabreichen (1967 (1)).

Pyrazolonpräparate

Es werden das Aminophenazon mit einer Anfangsdosis von 3 g/ die und das Phenylbutazon mit einer Anfangsdosis von 800 mg/ die und einer Erhaltungsdosis von 400 mg/ die angewandt (SEIDEL, 1968). Von KÜLLE ist die Dosis für das Aminophenazon mit 1,2 - 2,4 g/ die je nach Alter angegeben (1967 (2)) und von GRASER mit 0,05 g/kg/ die. BEHREND schlägt für das Aminophenazon eine Tagesdosis von 2 - 3 g vor, und vom Phenylbutazon verabreicht sie in den ersten beiden Tagen 4-mal 200 mg, in den nächsten beiden Tagen 600 mg/ die und therapiert dann weiter mit 400 mg/ die (1967 (1)).

Zum Vergleich von Salicyl- und Pyrazolonpräparaten liegen Untersuchungen von

VIGNAU und Mitarb. vor. Er verglich das Präparat Amuno mit Aspirin und konnte keine nennenswerten Unterschiede in den Wirkungen während der akuten Phase oder nach einem Jahr für die Herzklappenschädigungen finden. Man sollte aber Aspirin vorziehen, da bei Amuno stärkere Nebenwirkungen bekannt sind.

Tabelle 9: Nebenwirkungen der Antirheumatika (BEHREND, 1967 (1))

Cortikosteroide	Salicylate	Phenylbutazon	Aminophenazon
Magenbeschwerden	Magenbeschwerden	Magenbeschwerden	-
Magen-Darm-Ulcera	okkulte gastroenterale Blutung	Magen-Darm-Ulcera	-
Perforation			
-	Ohrensausen und Schwindel	Mikrohämaturie	-
Infektanfälligkeit	Allergie (Asthma, Rhinitis, Urticaria, Migräne)	Allergie Haut, Quincke-Ödeme Agranulozytose	Allergie Haut, Quincke-Ödeme Agranulozytose
Pyodermie Sepsis			
HYPERCORTICISMUS	Hyperpnoe (Azidose)	Strumigene Wirkung	-
(Ödeme, Mondgesicht, Hypertonie, Akne, Glykosurie, Osteoporose)	Lungenödem Encephalopathie	große, euthyreote Struma, Stridor Einflußstauung	
Ödeme	-	Ödeme	Ödeme

Tabelle 10: Kontraindikationen der Antirheumatika (BEHREND, 1967 (1))

Corticosteroide	Salicylate	Phenylbutazon	Aminophenazon
Ulcusleiden	Leber- und	Leber- und	Leber- und
Tuberkulose	Nierenkrankheiten	Nierenkrankheiten	Nierenkrankheiten
Diabetes mellitus	Allergie	Allergie	Allergie
Psychose		Ulcusleiden	
Hypertonie			

Immunsuppressiva

Für die wenigen Fälle, die gegen Penicillin und die antirheumatischen Kombinationen resistent sind, empfiehlt SEIDEL eine Stoßtherapie mit einem Immunsuppressivum, um die Antigen-Antikörper-Reaktion zu unterdrücken, z. B. mit Trenimon. Er beschreibt bei dieser Therapie gute Heilungserfolge, sie sollte aber nur in Ausnahmefällen und unter stationärer Aufsicht durchgeführt werden, da die Nebenwirkungen sehr gefährlich sind (1968).

Zusätzliche Therapie bei Karditis

Von BEHREND werden bei drohender Herzinsuffizienz leicht steuerbare Glykoside empfohlen, z. B. 1 - 2-mal täglich 1/8 mg Strophantin i.v., man sollte es aber mit einer kochsalzarmen Kost und mit Diuretika kombinieren, da durch die Kortikosteroidbehandlung eine Wasserretention hervorgerufen wird (1967 (1)).

Chorea minor

Bei der reinen Chorea minor, die ohne Karditis und ohne Gelenkbeschwerden auftritt, sollte man nach Angaben von BEHREND von einer Kortikosteroidbehandlung

möglichst absehen, da durch diese zusätzliche psychotische Veränderungen auftreten können. GRASER dagegen hält in einem solchen Fall die Gabe von Kortikoiden in Kombination mit einem Rauwolfia-Alkaloid für angebracht.

Die Langzeitbehandlung des rheumatischen Fiebers

Von der WHO wird empfohlen, nach einem akuten rheumatischen Fieber die Prophylaxe bis zum 18. Lebensjahr, mindestens aber 5 Jahre lang, durchzuführen. Auch nach Beendigung der Prophylaxe soll bei erhöhter Gefahr einer Streptokokkenexposition gezielt antibiotisch therapiert werden. SEIDEL, 1968, führt die Langzeitbehandlung bis zum 16., KÖLLE, 1967 (2), bis zum 20. und BEHREND bis zum 25. Lebensjahr (1967 (1)) durch. SCHMITZ teilt das rheumatische Fieber in vier Schweregrade ein und stellt danach folgenden Plan für die Dauer der Prophylaxe auf:

1. Rheum.-Fieber-Verdacht	3 Jahre
2. Rheum.-Fieber ohne Herzbeteiligung	5 Jahre
3. Rheum.-Fieber mit Herzbeteiligung ohne bleibende Schäden	5 Jahre, dann Infektophylaxe
4. Rheum.-Fieber mit Herzbeteiligung mit bleibenden Schäden oder sicheres Rezidiv	25 Jahre

DAVIS hält eine Prophylaxe nicht für nötig, wenn keine oder nur eine minimale Karditis vorliegt (1974).

Von STOLLERMAN wird für die Langzeittherapie das Benzathin-Penicillin G (Penduran^R) empfohlen, das man alle 3 - 4 Wochen in einer Dosierung von 1,2 Mill. E i.m. verabreicht (zitiert bei GRASER). Hiermit stimmen andere Autoren überein (SEIDEL, BEHREND, DAVIS, KÖLLE, HEIDELMANN (1967), BRETSCHNEIDER und KIRMSE). Falls eine parenterale Gabe nicht möglich sein sollte, kann man 2-mal 200.000 E Penicillin/ die oral geben (SEIDEL, 1968). Sulfonamide in Depotform sind nur in Ausnahmefällen indiziert, da sie nur gering bakterizid

wirken und gefährliche Nebenwirkungen wie Nierenschäden und Agranulozytosen zeigen (Besonders bei Kindern sollte man möglichst keine Sulfonamide geben). Ihre Dosierung beträgt 0,5 g/ die bei Kindern und 1 g/ die bei Erwachsenen (SEIDEL, 1968, BEHREND, 1967 (1)). Sollten Unverträglichkeit oder Resistenzen sowohl gegen Penicillin als auch gegen Sulfonamide bestehen, kann man als letztes Mittel der Wahl 250 mg/ die Erythromycin oder Oxytetracylin geben (SEIDEL, 1968).

Allgemein stimmen die Autoren darin überein, die parenterale Penicillingabe der oralen Verabreichung vorzuziehen. Letztere ist teurer und wesentlich unsicherer, da man die Patienten während der Tabletteneinnahme nicht unter Kontrolle hat. Die Rezidivquote wurde von ALBAM und Mitarb. für das Jahr 1964 mit 0,4 % unter einer Benzathin-Penicillin-Behandlung, mit 2,8 % unter einer Sulfadiazin-Behandlung und mit 5,5 % unter einer oralen Penicillintherapie errechnet (zitiert bei BRETSCHNEIDER und KIRMSE). Die Rezidivquote mit Benzathin-Penicillin betrug in Untersuchungen BRETSCHNEIDERS und KIRMSEs 1,82 %, von HEIDELMANN wird sie mit maximal 1 % angegeben. Die hohe Rezidivhäufigkeit unter einer oralen Therapie liegt unter anderem wahrscheinlich an einer zu niedrigen Dosierung. BEHREND u. Mitarb. halten die empfohlenen Dosen von 2-mal 200.000 E Penicillin G oder 2-mal 100.000 E Penicillin V für zu niedrig und schlagen für die Fälle mit schlechter oraler Resorption, bei denen eine parenterale Verabreichung nicht möglich ist, 5-mal 400.000 E Propicillin/ die vor (1967 (2)).

FEINSTEIN begründet die Vorzüge der parenteralen Penicillingabe folgendermaßen: Bei einer hochdosierten Spritze einmal im Monat ist der Blutspiegel nach der Injektion so hoch, daß damit Streptokokkenstämme, die sich gebildet haben, auf einmal radikal ausgerottet werden können. Außerdem ist der Zeitabstand vom ersten Auftreten der Streptokokken (also nicht erst von den ersten Anzeichen einer Pharyngitis an) bis zu den ersten Erscheinungen

des rheumatischen Fiebers in jedem Fall länger als ein Monat, so daß man mit einer monatlichen Injektion den sich bildenden Streptokokkenstamm in jeder Phase vor Ausbruch eines erneuten rheumatischen Fiebers ausrotten kann. Dagegen ist bei der täglichen Gabe von Penicillin der Blutspiegel selten ausreichend hoch, um einen Streptokokkenstamm ganz zu erfassen. FEINSTEIN untersuchte auch den Unterschied zwischen einer täglichen oralen Penicillingabe und einer Verabreichung von 3-mal täglich 400.000 E Penicillin oral an 10 aufeinanderfolgenden Tagen eines Monats. Dabei stellte er fest, daß die letztere intermittierende Therapie keinen prophylaktischen, sondern nur einen therapeutischen Erfolg hat. Zusammenfassend stellte FEINSTEIN fest, daß Streptokokkeninfekte und rheumatische Fieber-Rezidive am weitaus meisten unter der intermittierenden oralen, weniger häufig unter der permanenten oralen, am seltensten aber unter der parenteralen Therapie auftreten.

Die schlechte Gewebsverträglichkeit von Benzathin-Penicillin führt häufig zu schmerzhaften Reaktionen an der Injektionsstelle (COLLI u. Mitarb., LOEBER u. Mitarb., I. LORENZ, MENNER und RAUTENBUR, OPPERMAN, WESSEL, WOOD, FEINSTEIN u. Mitarb.). Deswegen verwenden LORENZ E. und WENDLER in der Universitäts-Kinderklinik Graz seit 1957 Penicillin-Kombinationspräparate aus 600.000 Benzathin-Penicillin, 300.000 E Procain-Penicillin, und 300.000 E Natrium-Penicillin G, und stellten die gleiche Wirkung wie bei der Gabe von 1,2 Mill. E Benzathin-Penicillin fest.

Die Kontraindikation gegen eine Benzathin-Penicillin-Therapie sind nach SEIDEL: Penicillinüberempfindlichkeit, Procainüberempfindlichkeit, schwere Herzklappenfehler und zusätzliche Gefäßerkrankungen (1968).

Von NESTOROW wurde im Jahre 1957 die kombinierte Bicillin-medikamentöse Prophylaxemethode eingeführt. Als Penicillin-dauerpräparat wird Bicillin verwendet und zusätzlich werden Salicylate oder Pyrazolonderivate gegeben, da bei der Entstehung des rheumatischen Fiebers nicht nur die Streptokokkeninfektion, sondern auch die veränderte, gestörte Reaktionsfähigkeit des Makroorganismus eine Rolle spielt. In der UdSSR wurden schon früher günstige Ergebnisse der prophylaktischen Verwendung der antirheumatischen Mittel beobachtet (BOLOTINA). Mit der kombinierten Prophylaxemethode wurde eine Rezidivsenkung um das 4,6fache festgestellt. (BOLOTINA, SIMEONOWA und BOJKINOW, SBOROWSKI und ZYBULINA).

Die Fokalsanierung als Prophylaxe

Nach BEHREND sollte die Tonsillektomie als Prophylaxe des rheumatischen Fiebers nur beim Nachweis einer chronischen Tonsillitis unter Penicillinschutz durchgeführt werden. Eine Entfernung gesunder Tonsillen und Zähne ist sinnlos, da dies keinen Schutz vor einer Streptokokkeninfektion bietet (1967 (1)). Auch nach Ansicht von GRASER und DAVIS (1974) schützt die Tonsillektomie nicht vor Rezidiven und ist kein Ersatz für eine Penicillinprophylaxe. Auch BRETSCHNEIDER und KIRMSE vertreten diese Meinung.

Bettruhe

In der Regel sollte in den ersten drei Wochen Bettruhe eingehalten werden, weiterhin hängt die Dauer vom Zustand des Herzens ab (BEHREND, 1967 (1)). DAVIS schlägt bei Patienten mit einer minimalen Kardiitis 4 Wochen, bei Patienten mit einer deutlichen Kardiitis 6 - 12 Wochen Bettruhe vor (1974). Nach MARKOWITZ (1970 (2)) sollen die Patienten ohne Kardiitis höchstens 2 - 3 Wochen im Bett bleiben und auch dann, wenn sich die BSG noch nicht völlig normalisiert hat, schon wieder aufstehen. Ihre volle körperliche Aktivität können sie, sofern kein Rückfall auftritt, 1 - 2 Wochen nach Absetzen der Salicylate wieder aufnehmen. Die Patienten mit einer Kardiitis sollten 4 -

6 Wochen im Bett bleiben. War das Herz vergrößert, so ist bis zur Normalisierung der Herzgröße zu warten, und die Aufnahme der körperlichen Tätigkeit kann dann langsam über einen Zeitraum von 1 - 2 Monaten wieder erfolgen. Nach der Entlassung aus der Behandlung sollten die Kinder nicht übermäßig geschont werden. Natürlich muß man bei den Kindern mit einer Kardiitis ein individuelles Maß an Belastbarkeit erwägen. Zum Thema der Bettruhe machte GROSSMAN eine interessante Untersuchung. Er teilte seine Patienten, die alle unter einer längerdauernden Kortikoidbehandlung standen, in zwei Gruppen ein. Die erste Gruppe blieb während der 12 Wochen der Steroidbehandlung und noch 3 Wochen danach im Bett liegen, während die anderen Kinder schon aufstanden, sobald die BSG normale Werte erreicht hatte. Er fand keinen Unterschied für die späteren kardialen Schäden. Diese Untersuchung zeigt, daß eine allzu lange Bettruhe, wenn sie nicht unbedingt erforderlich ist, keinen entscheidenden Vorteil bietet.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Epidemiologie

Die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers ist sowohl bei den akuten Erkrankungen als auch bei den Rezidiven in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. Besonders deutlich wird dieser Rückgang in den mitteleuropäischen Ländern. In den außereuropäischen Ländern ist das rheumatische Fieber zwar auch immer mehr im Rückgang begriffen, allerdings sind die Erkrankungszahlen, vor allem in den Entwicklungsländern, noch relativ hoch.

Dieses Problem ist zum großen Teil durch die sozialökonomischen Verhältnisse bedingt. Die höchsten Erkrankungszahlen liegen aus den Ländern vor, in denen Armut, Rassenprobleme und eine hohe Bevölkerungsdichte mit ungenügenden hygienischen Verhältnissen zu finden sind.

Klima: Der Einfluß der klimatischen Verhältnisse auf das rheumatische Fieber spielt nur eine untergeordnete Rolle.

Jahreszeit: Als bevorzugte Jahreszeit werden hauptsächlich die Herbst- und Wintermonate angegeben.

Alter: Erkrankungen vor dem 5. Lebensjahr oder nach der Pubertät sind selten. Hauptsächlich tritt das akute rheumatische Fieber zwischen dem 7. und 12. Lebensjahr auf, die Rezidive in der Regel etwas später.

Genetische Faktoren: Es läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern feststellen. Bei der Chorea minor wird eine Mädchenwendigkeit beschrieben. - Es wird eine Abhängigkeit vom Blutgruppensystem diskutiert, eine gültige Aussage kann allerdings nicht getroffen werden.

Erblichkeit: Sicher kann man nur von einer Häufung des rheumatischen Fiebers in Familien sprechen. Es besteht ein Verdacht auf Vererbung vom rezessiven Typ.

Mortalität: Die Mortalität ist durch die mildere Verlaufsform der Krankheit und durch die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten stark zurückgegangen. In sozial schwächeren Ländern, wie z.B. in Nordindien ist die Sterbensrate im Vergleich zu anderen Ländern noch sehr hoch.

II. Ätiologie

Das Auftreten des rheumatischen Fiebers ist nicht von der Streptokokkendurchseuchung der Bevölkerung abhängig. Es wird eine Virulenzschwankung der Streptokokken diskutiert.

Die frühere Annahme, das rheumatische Fieber werde nur durch bestimmte Streptokokkenstämme hervorgerufen, wurde durch den Nachweis kreuzreagierender Antigene in allen Streptokokkenstämmen widerlegt. Außer der Virulenzschwankung der Streptokokken ist für den Rückgang des rheumatischen Fiebers die Veränderung des Faktors X verantwortlich. Dieser Faktor X ist z.B. mit der Urbanisierung der Länder, der Verbesserung der Hygiene, Antibiotika und verbesserten Ernährungs-, Kleidungs- und Wohnverhältnissen gleichzusetzen. Auch eine bessere Abwehrlage des Organismus wird diskutiert.

III. Diagnostik

Die Diagnose wird heute noch in den meisten Fällen nach den modifizierten JONES - Kriterien gestellt, obwohl diese von vielen Autoren stark kritisiert werden. Da das rheumatische Fieber heute vielfach in einer milden Form abläuft, bei der die Hauptsymptome nicht oder

nur in geringem Maße in Erscheinung treten, besteht bei Anwendung der JONES - Kriterien die Gefahr der Unterdiagnose. Neue Vorschläge für eine gezielte Diagnostik liegen von DAVIS, KÖLLE und GRASER vor.

Klinische Symptome: Die Polyarthrititis, die nach JONES als schmerzhaftes Schwellen von mindestens zwei Gelenken definiert ist, tritt in dieser Form nur noch selten auf. Oft findet man eine monoartikuläre Arthritis. Außerdem treten immer mehr Arthralgien von flüchtigem und polyartikulärem Charakter ohne objektive Veränderungen in den Vordergrund. Der Arthralgie kommt in zunehmendem Maße der Wert eines Hauptsymptomes zu. Die Polyarthrititis kommt besonders häufig in Verbindung mit einer Karditis vor.

Die Chorea minor ist stark zurückgegangen. Sie tritt besonders gerne zusammen mit einer Karditis auf, fast nie findet man sie zusammen mit Gelenkbeschwerden. Es wird eine deutliche Mädchenwandigkeit beschrieben.

Das Auftreten der subkutanen Noduli ist so selten geworden, daß sie von einigen Autoren nicht mehr als Hauptkriterium angesehen werden. Es wurde eine gewisse Beziehung zum Schweregrad der Karditis festgestellt. Das Erythema anulare ist ein sehr seltenes, aber spezifisches Symptom. Es wird oft zusammen mit subkutanen Noduli gefunden.

Fast bei allen Patienten tritt Fieber auf, das aber kein Maß für den Schweregrad der Erkrankung und somit wenig aussagekräftig ist.

Labor Diagnostik: Die Laboruntersuchungen sind von großer Wichtigkeit, da besonders bei atypischen Krankheitsverläufen oftmals nur mit ihrer Hilfe die Diagnose gestellt werden kann. Von besonderer Bedeutung sind die BSG, der AST, der A - Streptokokkennachweis und das CRP. Diese Werte sind verlässliche Kriterien für die Aktivität des rheumatischen Fiebers, da sie in den meisten Fällen erhöht sind.

Mit Hilfe des CRP kann man schon früher als mit anderen Methoden ein aktives rheumatisches Fieber diagnostizieren. - Da sich die Werte fast aller dieser Untersuchungen unter einer Kortikoidtherapie weitgehend normalisieren, ist es wichtig, noch eine Untersuchungsmethode heranzuziehen, die nicht von Kortikoidgaben abhängig ist. Hierfür ergeben die Untersuchungen der proteingebundenen Kohlenhydrate die eindeutigsten Ergebnisse. Auch die Messung der Uropepsinausscheidung im Urin scheint gut verwertbar zu sein, allerdings liegen hierüber noch zu wenige Untersuchungen vor, so daß keine verbindlichen Aussagen gemacht werden können.

Die Bestimmungen des Serumkomplementes C' und des Properdins sind für die Verlaufsbeurteilung der Krankheit beim einzelnen Patienten nicht sinnvoll.

Über die Bestimmung des Eisen- und Kupferspiegels liegen zu wenige Untersuchungen vor, um dies als allgemein gültiges diagnostisches Kriterium verwerten zu können.

Im Blutbild treten Anämie und Leukozytose bei fast allen Patienten auf. Die Veränderungen in der Serumelektrophorese sind unspezifisch, aber wichtig für die Aktivitätsdiagnose und eine gewisse Verlaufsbeurteilung.

IV. Die Herzbeteiligung

Die akute Karditis ist in ihrer Häufigkeit in den letzten Jahren stark zurückgegangen, allerdings nicht in allen Ländern: in Nordindien z.B. war sie bei den letzten Untersuchungen (1964 - 70) noch in dem Maße anzutreffen wie vor drei Jahrzehnten in den westlichen Ländern. Die Häufigkeit der Karditis nimmt zu, je später mit der Therapie des akuten rheumatischen Fiebers begonnen wird und je öfter Rezidive auftreten.

Die Mortalitätsrate der akuten Karditis ist durch eine mildere Verlaufsform zurückgegangen.

Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit der Karditis ab.

Die Karditis tritt hauptsächlich als Endomyokarditis auf. Pankarditiden sind so gut wie nicht mehr zu finden und auch die Perikarditis ist relativ selten geworden.

Diagnostik: Die vier Hauptsymptome sind:

1. Herzgeräusche: Am häufigsten sind Mitralgeräusche zu hören.
2. Herzvergrößerung: Etwa bei der Hälfte der Patienten mit einer Karditis ist eine Herzvergrößerung festzustellen.
3. Perikarditis: Sie hat in ihrer Häufigkeit sehr abgenommen.
4. Herzinsuffizienz: Sie ist relativ selten zu finden.

EKG - Veränderungen: Die Autoren sind sich über die Bedeutung der EKG-Veränderungen beim rheumatischen Fieber nicht einig. Einige sehen flüchtige Veränderungen nicht als Symptom einer Karditis, andere sehen sie als Symptom einer Karditis an. Besonders die P - Q - Verlängerung ist für das rheumatische Fieber ein spezifisches Kriterium, und sie ist bei frühzeitigen und sorgfältigen Untersuchungen bei einem Großteil der Patienten festzustellen. Sie sagt zwar nichts über den Schweregrad und den Verlauf der Krankheit aus, aber man sollte beim Auftreten der P - Q - Verlängerungen die Möglichkeit einer Karditis nicht ausschließen.

Röntgenuntersuchung: Die Röntgenuntersuchung des Herzens ist nur dann aussagekräftig, wenn eine Vergrößerung festzustellen ist. Ist keine Vergrößerung zu sehen, so kann dennoch eine Karditis vorliegen. Zur Routineuntersuchung ist das Röntgenbild nicht geeignet.

Labordiagnostik: Bei den Untersuchungen der Enzymaktivitäten ergaben sich keine einheitlichen Ergebnisse. Es wurden Erhöhungen der SGOT, der LDH und der ALD festgestellt. Die CPK ist nie erhöht. Weitere Laboruntersuchungen zur Aktivität der Karditis sind die Akute - Phase - Reaktionen,

die auch beim rheumatischen Fieber allgemein bestimmt werden.

Als weitere spezifische Methode zur Diagnostik rheumatischer Herzerkrankungen wird vielfach der Antihumanglobulinkonsumptionstest durchgeführt. Er fällt bei einem Großteil der Patienten mit akuter Karditis positiv aus, und es besteht eine gewisse Korrelation zum AST und zur BSG. Eine weitere Untersuchung zum Nachweis von antimyokardialen Serumfaktoren ist die indirekte Immunfluoreszenzmethode.

Chronisch rheumatische Herzkrankheit:

Die Untersuchungen haben ergeben, daß die RHK mit einem rheumatischen Fieber in der Anamnese seltener geworden ist, daß dagegen die Häufigkeit der RHK ohne rheumatisches Fieber in der Anamnese nicht zurückgegangen ist. Das ist wahrscheinlich auf ein Ansteigen der subklinischen rheumatischen Infektion zurückzuführen.

Die Häufigkeit der RHK ist ebenso wie das Auftreten des rheumatischen Fiebers stark abhängig von sozialökonomischen Verhältnissen.

V. Therapie:

Die medikamentöse Behandlung stützt sich auf folgende drei Punkte:

1. Die Bekämpfung des A - Streptokokkeninfektes: Bis auf wenige Ausnahmen (Unverträglichkeit von Injektionen, ambulante Behandlung), sollten 10 Tage lang täglich 1,2 Mill. E Penicillin i.m. gegeben werden.

2. Die Behandlung der rheumatisch - entzündlichen mesenchymalen

Gewebsreaktion:

A. Kortikoide: Beim Vorliegen einer Karditis sind in jedem Fall Kortikoide zu verabreichen. Einige Autoren halten die Kortikoidgabe bei jedem rheumatischen Fieber für angezeigt. Das Mittel der Wahl ist Prednison oder Prednisolon in einer Anfangsdosis von 30 - 60 mg/die bzw. von 1 - 2 mg/ kg Körpergewicht/ die. Diese Dosis wird langsam

reduziert; eine Erhaltungsdosis von 5 - 10 mg/ die sollte weitergegeben werden, bis die Entzündungszeichen abgeklungen sind. Auch eine kurzfristige hochdosierte Kortisongabe, bei der sich gute Heilungserfolge zeigten, wird diskutiert.

B. Salicylpräparate: Das bevorzugte Präparate ist Aspirin, bei dem ein wirksamer Blutspiegel mit 30 - 35 mg% erreicht ist. Es sollte nach Abklingen der akuten Entzündungszeichen noch 4 - 6 Wochen weitergegeben werden.

C. Pyrazolonpräparate: Es werden Aminophenazon in einer Anfangsdosis von 1,2 - 3 g/ die, je nach Alter, und Phenylbutazon in einer Anfangsdosis von 800 mg/ die angegeben

Zwischen Salicylaten und Pyrazolonpräparaten ist kein bedeutender Unterschied in der Wirkung festzustellen; bei den Pyrazolonpräparaten sind allerdings stärkere Nebenwirkungen zu erwarten.

Für die Fälle, die gegen Penicillin und antirheumatische Kombinationen resistent sind, wird eine Stoßtherapie mit einem Immunsuppressivum vorgeschlagen. Es werden gute Heilungserfolge beschrieben, die Nebenwirkungen sind allerdings sehr gefährlich.

Langzeitbehandlung: Die Dauer der Penicillinprophylaxe nach einem akuten rheumatischen Fieber wird von der Schwere der vorausgegangenen Erkrankung abhängig gemacht, sie sollte aber mindestens 5 Jahre lang durchgeführt werden. Die monatliche parenterale Verabreichung ist der oralen Penicillingabe unbedingt vorzuziehen, da hierbei die wenigsten Rezidive auftreten.

Fokalsanierung: Die Tonsillektomie bildet keinen Ersatz für die Penicillinprophylaxe und sollte nur beim Nachweis einer chronischen Tonsillitis durchgeführt werden.

Bettruhe: Sie hängt von der Schwere der Erkrankung und dem Zustand des Herzens ab. Eine allzu lange Bettruhe von 12 Wochen und mehr bietet keine entscheidenden Vorteile.

Literaturverzeichnis

1. ABBASI, A.S. - HASHMI, J.A. - ROBINSON, R.D. - SURAYA, S. - SYET, S.A.
"Prevalence of Heart Disease in School Children of Karachi"
Am. J. Cardiol., 18, 544 - 547, 1966
2. ACHESON, R.M.
"The Epidemiology of Acute Rheumatic Fever 1950 - 1964"
J. chron. Dis., 18, 723 - 734, 1965
3. ALZBAHRANI, I.R. - THAMER, M.A. - AL-OMERI, M.M. - AL-NAAMAN, Y.D.
"Rheumatic Heart Disease in the Young in Iraq"
Brit. Heart J., 28, 824 - 828, 1966
4. ANSCHÜTZ, F.
"Über den Nachweis der Karditis beim akuten rheumatischen Fieber und bei Rezidiven"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 29 - 36, 1967
5. BALUKIEWICZ
"Changes in the Clinical Course of First Attack of Rheumatic Fever in Children during the Last 12 Years"
Pediat. Pol., 41, 183 - 188, 1966
6. BEHREND, T.
"Die Therapie der akuten Polyarthritits"
Internist 8, 239 - 245, 1967 (1)
7. BEHREND, T. - BEHREND, H. - WILKENS, M. -
"Probleme der Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 123 - 128, 1967 (2)
8. BESTERMAN, E.
"The Changing Face of Acute Rheumatic Fever"
Brit. Heart, J., 32, 579 - 582, 1970
9. BIVINS, B.L.
"Rheumatic Fever without Clinical Evidence of Carditis; a Reappraisal"
Indian J. med. Surg., 31, 325 - 329, 1966
10. BOLOTINA, A.
"Die Rezidivprophylaxe des akuten Rheumatismus mit Bicillin"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 129 - 131, 1967
11. BRETSCHNEIDER, R. - KIRMSE, H.
"Beitrag zur Epidemiologie und Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers"
Dtsch. Gesundh.-Wes., 24, 111 - 115, 1969
12. BROWNELL, K.D. - BAILEN-ROSE, F. -
"Acute Rheumatic Fever in Children. Incidence in a Borough of New York City"
J. Amer. Med. Ass., 224, No. 12

13. BURGIO, G.R. - SEVERI, F. - VACCARD, R. - ROSSONI, R.
 "Antibodies Reacting with Heart Tissue in the Course of Rheumatic Fever in Children"
 Schweiz. med. Wschr., 96, 431 - 435, 1966
14. BURGIO, G.R. - VACCARD, R.
 "Immunologische Befunde bei rheumatischen Erkrankungen im Kindesalter"
 Mschr. Kinderheilk., 117, 553 - 558, 1969
15. CLARKE, M. - KEITH, J.D. -
 "Atrioventricular Conduction in Acute Rheumatic Fever"
 Br. Heart J., 34, 472 - 479, 1972
16. CRISTAL, N. - STERN, J. - GUERON, M.
 "Atrioventricular Dissociation in Rheumatic Fever"
 Br. Heart J., 33, 12 - 15, 1971
17. DAVIS, E.
 "Criteria of Rheumatic Fever"
 The Lancet, Sept. 26, 665 - 666, 1970 II
18. DAVIS, E.
 "Acute Rheumatic Fever"
 The Practitioner, 213, 159 - 168, 1974
19. EKELUND, H. - ENOCKSSON, E. - MICHAELSSON, M. - VOSS, H.
 "The Incidence of Acute Rheumatic Fever in Swedish Children 1952 - 1961"
 Acta med. scand., 181, 89 - 92, 1967
20. FEINSTEIN, A.R. - SPAGUOLO, M. - JONAS, S. - TURSKY, E. - STERN, E.K. - LEVITT,
 "Prophylaxis of Recurrent Rheumatic Fever. Ineffectiveness of Intermittent
 "Therapeutic" Oral Penicillin"
 J. Amer. med. Ass., 191, No. 6, 451 - 454, 1965
21. FELSCH, G.
 "Der Antiglobulinkonsumptionstest bei der Carditis rheumatica"
 Dtsch. med. Wschr., 91, 2.197 - 2.201, 1966
22. FINDLAY, I.I. - FOWLER, R.S.
 "The Changing Pattern of Rheumatic Fever in Childhood"
 Canad. med. Ass. J., 94, 1.027 - 1.034, 1966
23. GAUL, G. - LUDWIG, H. - STEFFEN, C.
 "Vergleichende Untersuchung über das Vorkommen herzreaktiver Antikörper als
 Aktivitätsnachweis bei rheumatischen Herzerkrankungen mittels Humanherz- und
 Affenherzantigen im Konsumtionstest und Immunofluoreszenztest"
 Wiener Klin. Wschr., 86 (18), 532 - 539, 1974
24. GORDIS, L. - LILIENFELD, A.M. - RODRIGUEZ, R.
 "A Community - Wide Study of Acute Rheumatic Fever in Adults"
 J. Amer. Med. Ass., 210, No. 5, 862 - 865, 1969

25. GRASER, F.
"Akuter Gelenkrheumatismus - die Pathomorphose des rheumatischen Fiebers
in Hinblick auf Diagnostik und Therapie"
Praxis 59, Nr. 40, 1381 - 1385, 1970
26. GROSSMAN, B.J.
"Early Ambulation in the Treatment of Acute Rheumatic Fever. A Controlled
Study in Children with Acute Rheumatic Fever Treated with Prednisone"
Amer. J. Dis. Child., 115, 557 - 569, 1968
27. HAGER - MALECKA, B. - SOBĄŃSKI, T.
"Serum Proteins and Electroimmunophoresis in the Estimation of Rheumatic -
Fever - Activity in Children"
Pediat. Pol., 41, 641 - 647, 1966
28. HASSELL, T.A. - RENWICK, S. - STUART, K.L.
"Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Barbados: Detection and
Prophylaxis"
Brit. Med. J., 3, 387 - 389, (12), 1972
29. HEIDELMANN, G.
"Entwicklung und derzeitiger Stand der Rezidivprophylaxe des akuten rheumatische
Fiebers"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 115 - 118, 1967
30. HEIDELMANN, G.
"Die Serologie des rheumatischen Fiebers und der chronisch rheumatischen
Polyarthritits"
Z. Gesamte Inn. Med. 24, 129 - 131, 1969
31. HENDERSON, P.
"Changing Pattern of Disease and Disability in Schoolchildren in England
and Wales"
Brit. med. J. 259 - 263, 1968, 2
32. HERSKO, Ch. - IZAK, G.
"Anemia in Rheumatic Fever"
Israel J. med. Sci., 1, 43 - 49, 1965
33. JÜNGST, B.-K. - SETAJESCH, M.
"Untersuchungen des Antistreptolysintiters im Kindesalter"
Mschr. Kinderheilk. 115, 326 - 327, 1967
34. JÜNGST, B.-K.
"Das klinische Bild des rheumatischen Fiebers heute"
Mschr. Kinderheilk., 123, 588 - 592, 1975
35. KEITEL, W.
"Zur Frage des Ursprungs und der Bedeutung des C-reaktiven Proteins"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe 16, 95 - 96, 1967
36. KIEHL, W.
"Über den Wert von Uropepsinbestimmungen zur Verlaufsbeurteilung des
akuten Rheumatismus im Kindesalter"
Arch. Kinderheilk 172, 18 - 25, 1965

37. KITLAK, W. - HÄNDEL, D.
 "Die proteingebundenen Kohlenhydrate des Serums und ihre Bedeutung für die Verlaufsbeurteilung des rheumatischen Fiebers im Kindesalter"
 Dtsch. Gesundh.-Wes., 20, 365 - 372, 1965
38. KOCH, D.
 "Die Bedeutung serologischer Untersuchungen bei der rheumatischen Karditis"
 Dtsch. med. Wschr., 92, 677 - 680, 1967
39. KÖHLER, W.
 "Immunologische Probleme beim rheumatischen Fieber und bei der primär chronischen Polyarthritits"
 Z. Gesamte Inn. Med., 24, Suppl., 129 - 131, (1), 1969
40. KÖLLE, G.
 "Diagnostische Schwierigkeiten des rheumatischen Fiebers im Kindesalter unter spezieller Berücksichtigung der Differentialdiagnose zum Morbus Still"
 Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 41 - 43, 1967 (1)
41. KÖLLE, G.
 "Rheumatische Erkrankungen im Kindesalter. Beurteilung und Behandlung."
 Ärztl. Fortbild., 16, 48 - 53, 1967 (2)
42. KOPYŚĆ, Z.
 "Serum Iron and Copper Level in Acute Rheumatic Fever in Children"
 Pediat. Pol., 42, 949 - 957, 1967
43. KUTTNER, A.G.
 "Current Status of Steroid Therapy in Rheumatic Fever"
 Amer. Heart J., 70, 147 - 149, 1965
44. LENOCH, F.
 "Unsere Erfahrungen mit der Aktivitätsdiagnostik des rheumatischen Fiebers"
 Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 55 - 59, 1967
45. LORENZ, E. - WENDLER, H.
 "Zur Problematik der Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers im Kindesalter"
 Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 109 - 113, 1967
46. LORENZ, K. - GEIDEL, H.
 "Serumkomplement beim rheumatischen Fieber im Kindesalter"
 Z. Rheumaforsch., 25, 335 - 343, 1966
47. LORENZ, K.
 "Ergebnisse einer Stichprobenerhebung über die Häufigkeit des rheumatischen Fiebers beim Kind"
 Dtsch. Gesundheitsw., 25, 693 - 695, (16), 1970 (1)
48. LORENZ, K.
 "Rheumatisches Fieber des Kindes unter den gegenwärtigen epidemiologischen, therapeutischen und prophylaktischen Gegebenheiten"
 Beitr. Rheumatol., 15, 67 - 100, 1970 (2)

49. LYNSFIELD, J.
"Criteria of Rheumatic Fever. Letters to Editor"
The Lancet, 361 - 362, 1970/II
50. MAHAJAN, C.M. - BIDWAI, P.S. - BERRY, J.N. - WALIA, B.N.S.
"Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children in North India"
Indian J. Pediatr., 39, 332 - 336, 1972
51. MARKOWITZ, M. - KUTTNER, A.
"Rheumatic Fever. Diagnosis, Management and Prevention"
W.B.Saunders Company, Philadelphia and London, 1965
52. MARKOWITZ, M.
"Eradication of Rheumatic Fever. An Unfulfilled Hope"
Circulation, 41, 1077 - 1084, 1970 (1)
53. MARKOWITZ, M.
"Management of Acute Rheumatic Fever"
Zentralbl. Bakteriол. (Orig.), 214, 407 - 411, 1970 (2)
54. MATHIES, H.
"Probleme der Glukokortikoidbehandlung rheumatischer Erkrankungen"
Therapiewoche, 18, 1381 - 1389, 1968
55. MEGAHED, G.E. - YASSIN, A.M.
"Serum Lactic Dehydrogenase Level as a Diagnostic Test for Carditis in Rheumatic Fever"
Circulation, 32, 925 - 931, 1965
56. MILTÉNYI, M. - MAROSVÁRI, I.
"Die Serum - Milchsäuredehydrogenase - Aktivität bei Kindern mit rheumatischem Fieber"
Mschr. Kinderheilk., 117, 458 - 460, 1969
57. MORTON, W.E. - WARNER, A.L. - WEIL, J.V. - SHMOCK, C.L. - SNYDER, J. - LICHTY, J.A.
"Rheumatic Heart Disease Epidemiology. III. The San Luis Valley Prevalence Study"
Circulation, 41, 1077 - 1084, 1970
58. MÜLLER, S.
"Properdin und Serumkomplement beim rheumatischen Fieber"
Wiss. Z. Univ. Jena, Mat 3-nat. Reihe, 16, 91 - 93, 1967
59. MUNK, J. - ROSENBERGER, A.
"The Radiological Manifestations of the Initial Phases of Rheumatic Carditis in Childhood"
Clin. Radiol. (Edinb.), 17, 1 - 11, 1966
60. NESTEROW, A.I.
"Die rheumatische Karditis und die Kriterien ihrer Aktivität"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 61 - 64, 1967
61. OKUNI, M.
"Problems in the Clinical Application of Revised Jones Diagnostic Criteria for Rheumatic Fever"
Jap. Heart J., 12, 436 - 441, 1971

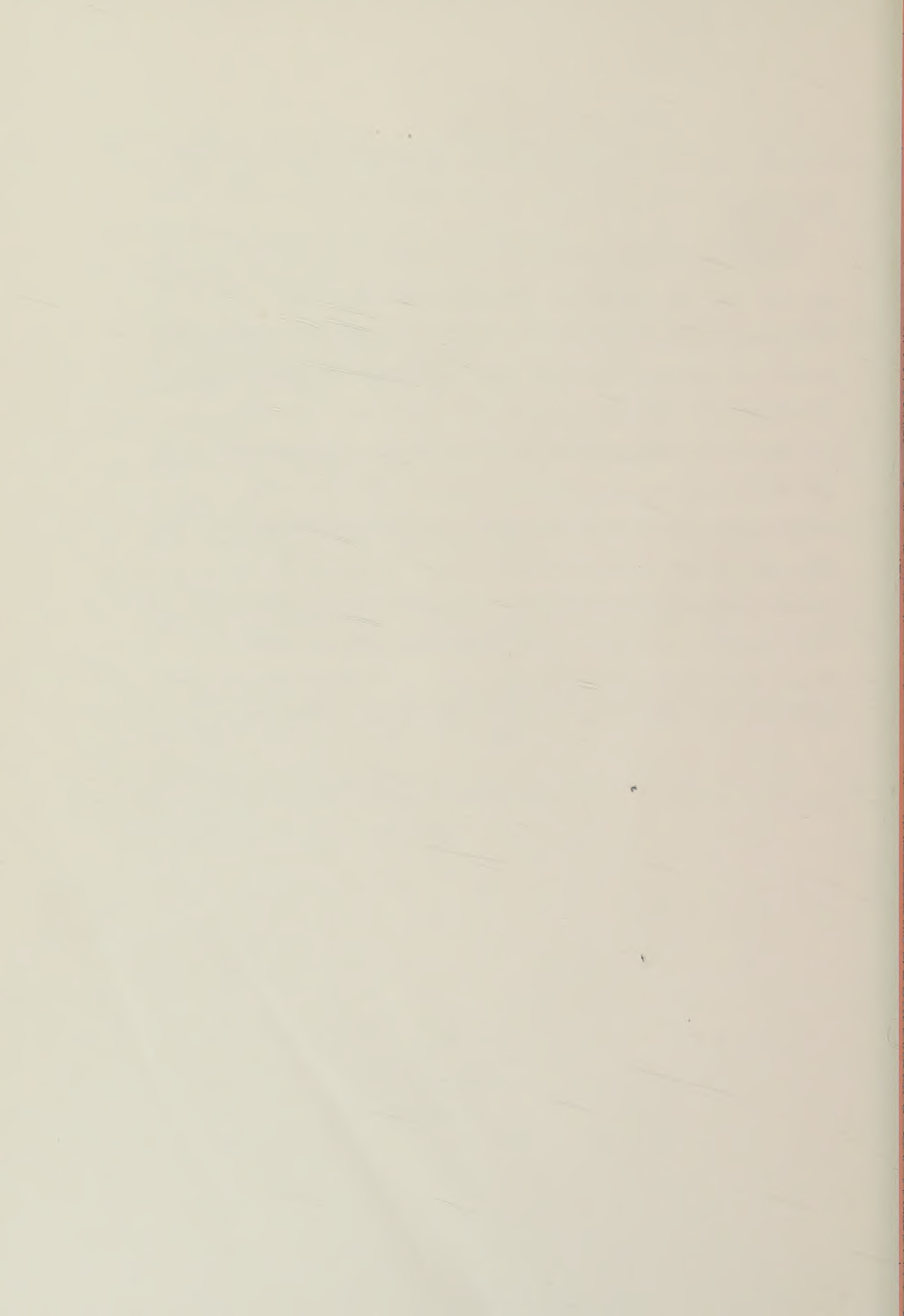
62. OPPERMANN, J.
"Verlauf und Behandlung der rheumatischen Infektion (Untersuchungen der Universitäts - Kinderklinik Halle von 1935 - 1963)"
Z. Rheumaforsch, 24, 45 - 58, 1965
63. OTTO, W.
"Zur Früherfassung und Verlaufsbeurteilung der rheumatischen Karditis aus poliklinischer Sicht"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 47 - 48, 1967
64. PERRY, C.B.
"The Natural History of Acute Rheumatism. The Lumleian Lecture of the Royal College of Physicians, 1969"
Ann. rheum. Dis., 28, 471 - 476, 1969
65. PREIS, A. - LAXOVÁ, R.
"Ergebnisse einer kurzfristigen hochdosierten Hormontherapie des rheumatischen Fiebers im Kindesalter"
Kinderärztl. Prax., 33, 203 - 208, 1965
66. QUINN, R.W. - FEDERSPIEL, C.F.
"Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. A Five - Year Study of Rheumatic and Non - Rheumatic Families"
Amer. J. Epidemiol., 85, No. 1, 120 - 136, 1967
67. QUINN, R.W. - SPRAGUE, H.A. - QUINN, J.P.
"Mortality Rates for Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, 1940 - 65"
Public Health Rep., 85, no. 12, 1091 - 1101, 1970
68. RAUE, I. - HARTMANN, H. - TRENCKMANN, H.
"Probleme der Sktivitätsdiagnose rheumatischer Herzerkrankungen"
Z. ges. inn. Med., 21, 161 - 164, 1966
69. SBOROWSKI, A.B. - ZYBULINA, E.
"Wirksamkeit einiger Behandlungsmethoden und Vorbeugung rheumatischen Fiebers"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 135 - 137, 1967
70. SCHMITZ, H.H.
"Rehabilitation des rheumatischen Kindes in der DDR"
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig., 214, 412 - 416, 1970
71. SEIDEL, K. - SIERING, H.
"Aktivitätsdiagnostik und Langzeittherapie der Carditis rheumatica"
Z. Ges. inn. Med., 20, 664 - 668, 1965
72. SEIDEL, K.
"Serologische Diagnostik rheumatischer Erkrankungen"
Z. ärztl. Fortbild. (Jena), 60, 589 - 597, 1966
73. SIEVERS, J. - HALL, P.
"Incidence of Acute Rheumatic Fever"
Brit. Heart J., 33, 833 - 836, 1971

74. SILBERG, S.L. - FERGUSON, S.W. - ANDERSON, P.S.
"Incidence of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Oklahoma"
J. Okla. State Med. Assoc., 64, 477 - 481, 1971
75. SIMIONOVA, I. - BOJKINOV, I.
"Über Rezidivprophylaxe bei rheumatischen Kindern"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 133 - 134, 1967
76. SITAJ, S. - BOSMANSKÝ, K. - MARKOVIC, O. - ZITMAN, D.
"Kritische Auswertung biochemischer und enzymatischer Untersuchungen für die Aktivitätsdiagnostik des rheumatischen Fiebers"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 73 - 76, 1967
77. SITAJ, S. - URBÁNEK, T. - BOSMANSKÝ, K.
"Some Aspects of Epidemiology and Surveillance of Rheumatic Fever"
Acta Rheum. Scand., 16, 30 - 39, 1970
78. SOWIŃSKA, J.
"Aktivität der Glutaminatoxalacetat - und Glutaminatpyruvat - Transaminase und der Aldolase im Verlauf der Carditis rheumatica bei Kindern"
Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 87 - 90, 1967
79. STERZ, H.
"Das Enzymbild bei Erkrankungen des Herzens"
Wien. Klin. Wschr., 83, 285 - 289, 1971
80. STÖRMER, J.
"Elektrokardiographische Befunde beim rheumatischen Fieber"
Pädiat. Prax., 6, 27 - 31, 1967
81. STOIA, I. - RAMNEANTU, R. - POITAS, M.
"Blood Groups ABO and Rh (D) Factor in the Rheumatic Diseases"
Ann. rheum. Dis., 26, 332 - 333, 1967
82. STODLERMAN, G.H.
"Rheumatogenic and Nephritogenic Streptococci"
Circulation 43, 915 - 921, 1971
83. STRASSER, T.
"Control of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Egypt"
Indian J. Pediat., 39, 129 - 130, 1972
84. TAGG, J.R. - Mc GIVEN, A.R.
"Some Possible Autoimmune Mechanisms in Rheumatic Carditis"
Lancet 2, 686 - 688, 1972
85. TAKASHINA, Y. - UHEDA, K. - YANAGIDA, G. - KITADA, M. - HOSOKAWA, K.
"Rheumatic Heart Disease in Osaka Children"
Jap. Circulat. J., 33, 1521 - 1525, 1969

86. TANNER, E. - MÜLLER, S.
 "Bedeutung der CRP - Bestimmung bei der Diagnose des aktiven rheumatischen Prozesses"
 Wiss. Z. Univ. Jena, Math.-nat. Reihe, 16, 97 - 98, 1967
87. VENDSBORG, P. - HANSEN, L.F. - ØLESEN, K.H.
 "Decreasing Incidence of a History of Acute Rheumatic Fever in Chronic Rheumatic Heart Disease"
 Cardiologia (Basel) 53, 332 - 340, 1968
88. VIGNAU, A.I. - CORREA, E.T. - GUASCH, J.L. - SCHUSTER, A.C. - PATRI, A.M. - VAISMAN, S.B. - MORTIMER jr., E.A.
 "The Effects of Indomethacin on Rheumatic Fever"
 Arthritis and Rheumatism, 8, 501 - 510, 1965
89. WASIKOWA, R.
 "Serum Proteins in Children Treated for Rheumatic Fever with Prednisone"
 Pediat. Pol., 41, 527 - 536, 1966
90. WENDLER, H.
 "Über den Verlauf und die Prognose der Erstattacken des rheumatischen Fiebers"
 Arch. Kinderheilk., 175, 139 - 156, 1967
91. WILHELM, G. - EL HASSAN, A.
 "Intracutansteste zur Diagnose des rheumatischen Fiebers und bestimmter Autoaggressionskrankheiten auf der Basis eines neu entdeckten Nucleoproteins"
 Mschr. Kinderheilk., 115, 324 - 325, 1967
92. ZITMAN, D., BOSMANSKY, K.
 "Antimyocardial Serum Factors in Rheumatic Fever Detected by the Immunofluorescence Method"
 Acta Rheum. Scand., 12, 267 - 278, 1966
93. The Natural History of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease.
 Ten - Year Report of a Cooperative Clinical Trial of ACTH, Cortisone, and Aspirin.
 Circulation, 32, 457 - 476, 1965

LEBENS LAUF

Am 20. 3. 1952 wurde ich in Mainz als Kind des
Universitätsprofessors der Kunstgeschichte Friedrich
Gerke und seiner Ehe frau Ruth geboren. Von 1958- 1962
besuchte ich die Volksschule in Mainz und trat dann
in das altsprachliche Rabanus - Maurus - Gymnasium
in Mainz ein, wo ich 1970 das Abitur ablegte. Zum
Wintersemester 1970 / 71 wurde ich zum Studium der
Medizin an der Johannes Gutenberg - Universität in
Mainz zugelassen. Im Oktober ~~1971~~ 1971 legte ich hier
die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März
1973 die ärztliche Vorprüfung ab.
Am 6.7.1976 legte ich in Mainz das Staatsexamen ab.



Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/ 5 44 14

M. SCHADEL